

Richtlijn Urineweginfecties bij kinderen

INITIËRENDE VERENIGING

- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde

MANDATERENDE VERENIGINGEN/ORGANISATIES

- Nederlands Huisartsen Genootschap
- Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Medische Microbiologie
- Nederlandse Vereniging voor Nucleaire Geneeskunde
- Nederlandse Vereniging voor Radiologie
- Nederlandse Vereniging voor Urologie

ONDERSTEUNENDE ORGANISATIE

- Orde van Medisch Specialisten, afdeling Ondersteuning Professionele Kwaliteit

FINANCIËN

Het project richtlijn urineweginfecties bij kinderen werd gefinancierd vanuit de SKMS-gelden.

Deze richtlijn is in de bestuursvergadering van 9 juni 2010 geautoriseerd door de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde.



Inhoudsopgave

1	Doelstellingen en methodologie	4
1.1	Urineweginfectie (UWI)	4
1.2	Doel van de richtlijn	4
1.3	Onderwerpen die in deze richtlijn niet worden behandeld.....	4
1.4	Voor wie is de richtlijn bedoeld?	4
1.5	Wie hebben de richtlijn ontwikkeld?	5
1.6	Methodiek richtlijnontwikkeling.....	5
1.7	Onafhankelijkheid werkgroepleden / financiële belangenverstremgeling.....	7
1.8	Juridische betekenis van richtlijnen	7
1.9	Herziening van de richtlijntekst	7
1.10	Referenties	8
2	Samenvatting van de aanbevelingen	9
2.1	Definities	9
2.2	Diagnose.....	9
2.2.1	Symptomen en signalen passend bij een mogelijke UWI	9
2.2.2	Anamnese en lichamelijk onderzoek wanneer de diagnose UWI is bevestigd.....	10
2.2.3	Afname van een urinemonster bij een verdenking op een UWI	10
2.2.4	Urineopslag en transport	10
2.2.5	Urinetest-strategie en verwijzadviezen	11
2.2.6	Indicaties voor een kweek	11
2.2.7	Klinische differentiatie tussen acute pyelonefritis en cystitis	11
2.2.8	Beeldvormende technieken om een UWI te lokaliseren	11
2.3	Acute behandeling	12
2.4	Langetermijnbeleid	12
2.4.1	Preventie van recidiveren van een UWI	12
2.4.2	Antibiotische profylaxe	13
2.4.3	Beeldvormend onderzoek.....	13
2.4.4	Follow-up	14
2.4.5	Informatie en advies voor kinderen en ouders/verzorgers	14
3	Achtergrond	16
3.1	Inleiding.....	16
3.1.1	Klinische uitdaging	16
3.1.2	Historisch perspectief	16
3.1.3	Studies over de relatie tussen vesico-ureterale reflux, UWIs en nierschade	16
3.1.4	Terug naar de basis: omgaan met de onderdiagnostiek van UWIs	17
3.1.5	Deze richtlijn	17
3.2	Definitie van een UWI	17
3.2.1	Inschatten van ernst van ziekte	18
3.2.2	Aantal bacteriën.....	18
3.3	Epidemiologie	19
3.3.1	Voorkomen van een UWI.....	19
3.3.2	Predisponerende factoren voor UWIs	20
3.3.3	Epidemiologie van een recidiverende UWI.....	23
3.3.4	Vesico-ureterale reflux (VUR)	23
3.3.5	Anatomische afwijkingen van de urinewegen	24
3.3.6	Disfunctioneel plassen	25
3.3.7	Defecten van het nierparenchym	25
3.3.8	Langetermijncomplicaties.....	27

3.3.9	Nierinsufficiëntie.....	28
3.4	Referenties.....	29
4	Diagnose.....	34
4.1	Inleiding.....	34
4.2	Achtergrond.....	34
4.3	Symptomen en signalen.....	34
4.4	Anamnese en lichamelijk onderzoek wanneer de diagnose UWI is bevestigd.....	37
4.5	Verzamelen van urine.....	37
4.5.1	Vergelijking van clean-catch met suprapubische aspiratie (SPA) urinemonster.....	37
4.5.2	Plaszak monsters.....	37
4.5.3	Echo-geleide SPA versus conventionele SPA.....	38
4.5.4	Andere methoden van verzamelen van urine.....	38
4.6	Bewaren van urine.....	40
4.6.1	Tijd.....	40
4.6.2	Temperatuur en koeling.....	40
4.7	Urinetests.....	41
4.7.1	Dipstick urinetests.....	41
4.7.2	Microscopie.....	42
4.7.3	Kweek.....	43
4.7.4	Combinatie van twee of meer methoden.....	43
4.7.5	Dipstick testen versus microscopisch onderzoek.....	44
4.8	Lokalisatie van een UWI.....	46
4.8.1	Lokalisatie van een UWI op geleide van symptomen.....	46
4.8.2	Lokalisatie van een UWI met behulp van laboratoriumtests.....	47
4.8.3	Lokalisatie van een UWI met behulp van beeldvormend onderzoek.....	48
4.9	Referenties.....	49
5.	Acuut beleid.....	52
5.1	Behandeling van symptomatische UWIs met antibiotica.....	52
5.1.1	Behandeling van cystitis met orale toegediende antibiotica.....	52
5.1.2	Behandeling van acute pyelonefritis.....	53
5.2	Referenties.....	55
6.	Langetermijnbeleid.....	57
6.1	Langetermijneffect van een UWI.....	57
6.2	Preventie van recidiveren van een UWI.....	58
6.3	Antibiotische profylaxe.....	60
6.4	Beeldvormend onderzoek.....	64
6.4.1	Inleiding.....	64
6.4.2	Evaluatie van de structuur van de urinewegen.....	64
6.4.3	Evaluatie van VUR.....	66
6.4.4	Evaluatie van littekens in de nieren.....	67
6.5	Chirurgische interventies voor VUR.....	73
6.6	Follow-up.....	74
6.7	Informatie en advies voor kinderen en ouders/verzorgers.....	75
6.8	Referenties.....	75
Bijlage 1	Uitgangsvragen.....	79

1 Doelstellingen en methodologie

1.1 Urineweginfectie (UWI)

In de afgelopen drie tot vijf decennia is het beloop van UWIs bij kinderen veranderd als gevolg van de introductie van antibiotica en verbeteringen in de zorg. Onzekerheid over de meest geëigende en meest effectieve wijze van diagnosticeren en behandelen van UWIs bij kinderen is echter blijven bestaan en ook de vraag of en welk nader onderzoek en follow-up gerechtvaardigd zijn.

Onder een UWI wordt een bacteriële infectie van de urinewegen verstaan die ziekte bij kinderen veroorzaakt. Het herkennen van een UWI bij kinderen kan lastig zijn omdat de symptomen en/of signalen nogal eens aspecifiek zijn, in het bijzonder bij jonge kinderen. Het verzamelen van urine en de interpretatie van urineonderzoek is bij kinderen niet eenvoudig en het is daarom niet altijd mogelijk om de diagnose eenduidig te bevestigen.

Het doel van deze richtlijn is om volgens de huidige wetenschappelijke evidentie te komen tot een meer uniform klinisch handelen bij een UWI bij kinderen. Het stellen van een accurate diagnose en de effectiviteit van vervolgonderzoeken, behandeling en follow-up worden hierbij in ogenschouw genomen.

1.2 Doel van de richtlijn

Klinische richtlijnen zijn gedefinieerd als ‘systematisch ontwikkelde aanbevelingen bedoeld om hulpverleners en patiënten te helpen bij het nemen van beslissingen over de gewenste zorg bij concrete gezondheidsproblemen’ (Gezondheidsraad, 2000).

Deze richtlijn biedt ondersteuning bij het beantwoorden van de volgende vragen:

- a) wanneer is er sprake van de diagnose UWI?
- b) wanneer en hoe moet urine bij kinderen met een mogelijke UWI worden verzameld?
- c) met welke onderzoeken kan een UWI worden aangetoond, dan wel uitgesloten?
- d) hoe moeten zieke en/of symptomatische kinderen worden behandeld?
- e) hoe en wanneer moet een symptomatische herinfectie worden behandeld?
- f) wanneer is antibiotische profylaxe geïndiceerd?
- g) wanneer is nader onderzoek naar structuur en functioneren van de urinewegen vereist?
- h) wanneer moet naar tweede- en derdelijnszorg worden verwezen?
- i) wanneer is langetermijnfollow-up nodig?
- j) welke adviezen aan ouders en verzorgers dienen te worden gegeven, inclusief advies inzake een recidief?

De specifieke vragen waarvoor deze richtlijn aanbevelingen geeft, zijn vermeld in bijlage 1.

1.3 Onderwerpen die in deze richtlijn niet worden behandeld

De volgende onderwerpen vallen buiten het bestek van deze richtlijn:

- a) kinderen met een urinekatheter in situ
- b) kinderen met een neurogene blaas
- c) kinderen met bekende uropathieën
- d) kinderen met onderliggende nierziekte (bijvoorbeeld nefrotisch syndroom)
- e) kinderen met immunosuppressie
- f) kinderen die op de intensive care liggen
- g) preventieve maatregelen of langetermijnbeleid bij seksueel actieve meisjes met recidiverende UWIs



1.4 Voor wie is de richtlijn bedoeld?

Deze richtlijn is bedoeld voor:

- a) alle zorgverleners die betrokken zijn bij de zorg voor kinderen met een UWI, zoals huisartsen, verpleegkundigen, kinderartsen, kinder nefrologen en kinderruologen
- b) kinderen met een UWI en hun ouders of verzorgers

1.5 Wie hebben de richtlijn ontwikkeld?

De richtlijn is ontwikkeld door een multidisciplinair samengestelde werkgroep. De Orde van Medisch Specialisten bood methodologische ondersteuning bij de richtlijnontwikkeling en bij het beoordelen en samenvatten van de wetenschappelijke evidentie. De clinical librarian van het Academisch Medisch Centrum, Arnold Leenders, verzorgde de literatuursearches.

Samenstelling van de werkgroep:

Ir. T.A. van Barneveld, klinisch epidemioloog

Dr. ir. J.J.A. de Beer, senior adviseur evidence-based medicine, secretaris (tot 14 april 2009)

Dr. R.A.M.J. Claessens, nucleair geneeskundige

Drs. R.A. Doedens, kinderarts-infectioloog-immunoloog

Dr. A. Fler, arts-microbioloog

Drs. J. van den Hoek, kinderruoloog

Mw. dr. H.C. Holscher, radioloog

Drs. A.J. Klijn, kinderruoloog

Mw. drs. M. Koppejan-Stapel, kinderarts-nefroloog, voorzitter

Mw. dr. D. Pajkt, kinderarts-infectioloog-immunoloog, vice-voorzitter

Drs. B. van Pinxteren, huisarts

Mw. dr. N.H.J. van Veen, adviseur (vanaf 3 juni 2009)

Mw. dr. J.A.E. van Wijk, kinderarts-nefroloog

1.6 Methodiek richtlijnontwikkeling

Adaptatie

De clinical guideline van het National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE): '*Urinary tract infection in children. Diagnosis, treatment and long-term management*' vormde het uitgangspunt voor deze richtlijn en is met toestemming geïmplementeerd (NICE, 2007).

Alvorens besloten werd tot adaptatie van de NICE-richtlijn is deze richtlijn door de werkgroep beoordeeld op methodologische kwaliteit en werd de kwaliteit als 'goed' gekwalificeerd. De tekst in de NICE-richtlijn is direct overgenomen of bewerkt voor de Nederlandse situatie. Alle aanbevelingen zijn beschouwd in het licht van de Nederlandse context van diagnostiek en behandeling van UWIs. Hierbij hield de werkgroep rekening met het wetenschappelijk bewijs in de NICE-richtlijn, nieuw bewijs verkregen uit de actualisatie van de literatuur, de organisatie van de Nederlandse zorg, de wensen en voorkeuren van patiënten en hun ouders/verzorgers en de waarden en normen van de betrokken zorgverleners. Er werd een aanvullende literatuursearch gedaan, omdat voor de NICE-richtlijn tot 2006 gezocht is. Hierbij werd zo veel mogelijk gebruik gemaakt van de literatuurzoekstrategieën van de NICE-richtlijn. Dit hield in dat in de databases Medline en Embase werd gezocht naar het hoogste bewijs: systematische reviews en gerandomiseerde gecontroleerde onderzoeken (RCTs) voor therapeutische vraagstellingen, systematische reviews en cross-sectionele studies met opeenvolgende patiënten en blinde beoordeling van index- en referentietests voor diagnostische accuratesse vragen en prospectieve studies voor etiologische vraagstellingen. Gezocht werd naar studies die vanaf januari 2006 tot januari 2009 werden gepubliceerd in het Nederlands of Engels. Er werden op basis van deze search 4472 titels gevonden. Twee werkgroepleden namen deze titels onafhankelijk van elkaar door. Op basis van de titel werden er 375 abstracts gelezen die mogelijk relevant waren voor de richtlijn. Aansluitend werden 146 artikelen gelezen, waarvan 31 artikelen op basis van de selectiecriteria geschikt bevonden werden en beoordeeld op hun methodologische kwaliteit en in evidence-tabellen samengevat (beschikbaar op de [NVK website](#)). Daarnaast is nieuwe literatuur die tot oktober 2009 beschikbaar kwam, bij gebleken geschiktheid

meegenomen. De gradering van het bewijs in de NICE-richtlijn wijkt enigszins af van wat in Nederland gangbaar is (CBO, 2007). De gradering is conform onderstaande tabellen geconverteerd.

Tabel 1.1 Conversie van levels of evidence in NICE-richtlijn naar Nederlandse classificatie voor diagnostische accuratesse studies

Nederland		NICE	
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	DS Ia	Systematic review (with homogeneity)* of level-1 studies.
A2	Onderzoek ten opzichte van een referentietest (een 'gouden standaard') met tevoren gedefinieerde afkapwaarden en onafhankelijke beoordeling van de resultaten van test en gouden standaard, betreffende een voldoende grote serie van opeenvolgende patiënten die allen de index- en referentietest hebben gehad	DS Ib	Level-1 studies, which are studies: <ul style="list-style-type: none"> - That use a blind comparison of the test with a validated reference standard (gold standard) - In a sample of patients that reflects the population to whom the test would apply.
B	Onderzoek ten opzichte van een referentietest, maar niet met alle kenmerken die onder A2 zijn genoemd	DSII	Level-2 studies or Systematic reviews of level-2 studies Level-2 studies are studies that have only one of the following: <ul style="list-style-type: none"> - Narrow population (the sample does not reflect the population to whom the test would apply) - Use a poor reference standard (defined as that where the 'test' is included in the 'reference', or where the 'testing' affects the 'reference') - The comparison between the test and reference standard is not blind - Case-control studies.
C	Niet-vergelijkend onderzoek	DS III	Level-3 studies or Systematic reviews of level-3 studies: Studies that have at least two or three of the features listed above by level-2 studies.
D	Mening van deskundigen	DS IV	Evidence obtained from expert committee reports or opinions and/or clinical experience without explicit critical experience, based on physiology, bench research or 'first principles'

Tabel 1.2 Conversie van levels of evidence in NICE-richtlijn naar Nederlandse classificatie voor studies betreffende therapeutische interventies

Nederland		NICE	
A1	Systematische review van tenminste twee onafhankelijk van elkaar uitgevoerde onderzoeken van A2-niveau	1 ⁺⁺	High-quality meta-analysis (MA), systematic reviews (SR) of randomised controlled trials (RCTs).
A2	Gerandomiseerd dubbelblind vergelijkend klinisch onderzoek van goede kwaliteit van voldoende omvang	1 ⁺⁺	RCTs with a very low risk of bias
B	Vergelijkend onderzoek, maar niet met alle kenmerken als genoemd onder A2 (hieronder valt ook patiënt-controle onderzoek, cohort-onderzoek)	1 ⁺	Well-conducted MA, SR of RCTs with a low risk of bias or RCTs with a low risk of bias
		2 ⁺⁺	High-quality SR of case-control or cohort studies High-quality case-control or cohort studies with a very low risk of confounding, bias or chance and a high probability that the relationship is causal
		2 ⁺	Well-conducted case-control or cohort studies with a low risk of confounding, bias or chance and a moderate probability that the relationship is causal

C	Niet-vergelijkend onderzoek	3	Non-analytic studies (for example case reports, case series)
D	Mening van deskundigen	4	Expert opinion, formal consensus

Nieuwe literatuur is gegradeerd conform de Nederlandse classificatie. Studies die geen diagnostische of therapeutische vraagstelling hadden, zijn niet gegradeerd.

Opstellen van aanbevelingen

Voor iedere vraag werden aanbevelingen opgesteld waarbij het hoogste beschikbare bewijs uit de literatuur als uitgangspunt diende. Er werd op informele wijze in de werkgroep consensus bereikt over de aanbevelingen.

Externe review

Aan de betrokken wetenschappelijke en beroepsverenigingen is om commentaar op de wetenschappelijke onderbouwing en de aanbevelingen in de richtlijn verzocht. De werkgroep heeft het verzamelde commentaar zorgvuldig in ogenschouw genomen. Na de commentaarronde werden veranderingen in de conceptrichtlijn aangebracht.

Gebruikte uitkomstmaten

De gebruikte uitkomstmaten zijn:

- diagnose UWI
- respons op antibiotica
- recidiveren van UWIs
- littekenvorming in de nieren
- langetermijncomplicaties
- schadelijke effecten van behandeling of onderzoeken
- specifieke aan de uitgangsvragen gerelateerde uitkomstmaten

1.7 Onafhankelijkheid werkgroepleden / financiële belangenverstremgeling

Een map met verklaringen van werkgroepleden over mogelijke financiële belangenverstremgeling ligt ter inzage bij de Orde van Medisch Specialisten. Er zijn geen bijzondere vormen van belangenverstremgeling gemeld.

1.8 Juridische betekenis van richtlijnen

Richtlijnen zijn geen wettelijke voorschriften, maar wetenschappelijk onderbouwde en/of breed gedragen inzichten en aanbevelingen waaraan zorgverleners zouden moeten voldoen om kwalitatief goede zorg te verlenen. Aangezien richtlijnen uitgaan van ‘gemiddelde patiënten’, kunnen zorgverleners in individuele gevallen zo nodig afwijken van de aanbevelingen in de richtlijn. Afwijken van richtlijnen is, als de situatie van de patiënt dat vereist, soms zelfs noodzakelijk. Wanneer van de richtlijn wordt afgeweken, moet dit echter beargumenteerd, gedocumenteerd en, waar nodig, in overleg met de patiënt worden gedaan.

1.9 Herziening van de richtlijntekst

Uiterlijk in 2014 bepaalt het bestuur van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde of deze richtlijn nog actueel is. Zo nodig wordt een nieuwe werkgroep geïnstalleerd om de richtlijn te herzien. De geldigheid van de richtlijn komt eerder te vervallen indien nieuwe ontwikkelingen aanleiding zijn een herzieningstraject te starten. De Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde is als houder van deze richtlijn de eerstverantwoordelijke voor de actualiteit van deze richtlijn. De andere aan deze richtlijn deelnemende wetenschappelijke verenigingen of gebruikers van de richtlijn delen de verantwoordelijkheid en worden verzocht relevante ontwikkelingen binnen hun vakgebied kenbaar te maken aan de eerstverantwoordelijke.

1.10 Referenties

- Evidence-based richtlijnontwikkeling: handleiding voor werkgroepleden. Kwaliteitsinstituut voor de Gezondheidszorg CBO: Utrecht, 2007. <http://www.cbo.nl/thema/Richtlijnen/EBRO-handleiding/>
- Gezondheidsraad: Van implementeren naar leren; het belang van tweerichtingsverkeer tussen praktijk en wetenschap in de gezondheidszorg. Gezondheidsraad: Den Haag, 2000; publicatie nr 2000/18.
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE). CG 54 UTI in children: urinary tract infection in children. Diagnosis, treatment and long-term management. National Collaborating Centre for Women's and Children's Health: London, 2007. www.nice.org.uk/CG54

2 Samenvatting van de aanbevelingen

2.1 Definities

In deze richtlijn wordt een urinewegsinfectie (UWI) gedefinieerd als een combinatie van klinische leeftijdsgebonden kenmerken en de aanwezigheid van bacteriën in een betrouwbaar afgenomen urinekweek.

Gewoonlijk wordt een UWI door een enkel organisme veroorzaakt en is deze in een concentratie van meer dan 10^5 kolonievormende eenheden/ml aanwezig. Van formele validatie bij kinderen is nog geen sprake geweest. Door de werkgroep is gekozen is voor de volgende afkapwaarden qua hoeveelheid bacteriën in een betrouwbaar afgenomen urinemonster voor de bevestiging van de diagnose UWI:

- Urine via een midstream of clean-catch na reinigen van genitalia met water: $> 10^5$ bacteriën
- Urine via een eenmalige katheterisatie: $> 10^4$ bacteriën
- Urine via een echo geleide suprapubische blaaspunctie: $> 10^3$ bacteriën

In deze richtlijn wordt acute pyelonefritis gedefinieerd als een UWI met koorts (een lichaamstemperatuur van $38\text{ }^\circ\text{C}$ of meer) en/of gepaard gaand met duidelijke flankpijn.

Een cystitis wordt gedefinieerd als een UWI zonder koorts.

De definitie van een atypische UWI in deze richtlijn is: Een UWI met/bij een

- ernstig zieke patiënt
- sepsis
- slechte urine straal
- buik- of blaasmassa
- verhoogd kreatininegehalte
- geen respons binnen 48 uur op antibiotische behandeling
- infectie met andere micro-organismen dan *E. coli*

Een recidiverende UWI is gedefinieerd als:

- twee of meer episodes van UWIs met koorts en/of duidelijke flankpijn *of*
- een episode van één UWI met koorts en/of duidelijke flankpijn PLUS één of meer episodes met UWI zonder koorts, *of*
- drie of meer episodes van UWI zonder koorts

2.2 Diagnose

2.2.1 Symptomen en signalen passend bij een mogelijke UWI

De volgende symptomen en signalen suggereren de aanwezigheid van een UWI en maken een urinetest noodzakelijk.

Leeftijd		Symptomen en signalen		
		<i>vaak voorkomende</i>	<i>soms voorkomende</i>	<i>weinig voorkomende</i>
< 3 maanden		koorts, braken, lethargie, prikkelbaarheid	weinig voeding, groeistoornis	buikpijn, geelzucht, hematurie, stinkende urine
≥ 3 maanden	Preverbale fase ¹	koorts	buikpijn, braken, weinig voeding, flankpijn	lethargie, prikkelbaarheid, hematurie, stinkende urine, groeistoornis
	Verbale fase ¹	frequent plassen, pijnlijke mictie	buikpijn, flankpijn, disfunctioneel ledigen van de blaas, meer ophouden van de plas	koorts, malaise, braken, hematurie, stinkende urine, troebele urine

¹Preverbale fase: tot de leeftijd dat een kind de klachten niet goed mondeling kan weergeven. Verbale fase: vanaf de leeftijd dat een kind de klachten goed mondeling kan weergeven.

2.2.2 Anamnese en lichamelijk onderzoek wanneer de diagnose UWI is bevestigd

De volgende risicofactoren voor onderliggende pathologie dienen te worden vastgelegd.

Anamnestic:

- geschiedenis van vorige (waarschijnlijke of bevestigde) UWIs
- prenataal gediagnosticeerde afwijkingen van de nier (met name de 20 weken echo)
- familiegeschiedenis van VUR of nieraandoeningen
- episodes van recidiverende koorts zonder focus
- obstipatie
- problemen met het legen van de blaas; o.a. persen tijdens het plassen
- slechte urinestraal



Lichamelijk onderzoek:

- bloeddruk
- lengtegroei
- buik: aspect (abnormale welving?), palpatie: colon, blaasmassa of andere buikmassa voelbaar?
- wervelkolom: abnormale sacrale beharing? Lumbale wervelkolom palpatoir gesloten?
- externe genitalia: meatus normale positie?

Bij mannelijke zuigelingen:

- zorgvuldig letten op klinische verschijnselen van een obstructieve uropathie, zoals onbegrepen onrust en/of buikkrampen, persgedrag tijdens de mictie, zwakke straal

2.2.3 Afname van een urinemonster bij een verdenking op een UWI

- Bij kinderen die zich presenteren met onverklaarde koorts (temperatuur ≥ 38 °C) moet binnen 24 uur een urinemonster worden afgenomen voor een urinetest.
- Bij kinderen met een vermoedelijk andere focus voor de koorts, is een urinetest niet nodig, tenzij hun ziektebeloop niet past bij de eerder gestelde waarschijnlijkheidsdiagnose. In dat geval dient een urinetest te worden overwogen.
- Bij niet-zindelijke kinderen dient ter objectivering (uitsluiting) van een mogelijke UWI een urinemonster te worden verkregen middels een clean-catch, een eenmalige katheterisatie of een (echogeleide) blaaspunctie.
- Bij zindelijke kinderen kan de urine worden verkregen door een midstream urine op te vangen na het reinigen van de genitalia met water.
- Bij een patiënt met een verdenking op een UWI wordt een UWI uitgesloten als de urine screening negatief is voor leukocytenesterase en nitriet. Indien één van deze beide positief is, geldt dat een UWI alleen kan worden uitgesloten door een negatieve kweek afkomstig van een betrouwbaar afgenomen urinemonster (dat wil zeggen door clean-catch, eenmalige katheterisatie of een (echogeleide) blaaspunctie).
- Daarom kan bij niet-zindelijke kinderen urine via een plaszak verkregen worden ter uitsluiting van een UWI. Bij elke afwijkende screening dient men, voordat men met behandeling start, eerst urine te verkrijgen op de hierboven beschreven betrouwbare wijze (clean-catch, eenmalige katheterisatie of een (echogeleide) blaaspunctie).

2.2.4 Urineopslag en transport

- Als een urinekweek nodig is, maar deze niet binnen 4 uur na het verzamelen van de urine kan worden ingezet, dient het monster direct te worden gekoeld bij 4 °C. Versturen van urine per post naar een lokaal microbiologisch laboratorium kan om deze reden alleen onder conditie van koeling tot 4 °C geschieden.

2.2.5 Urinetest-strategie en verwijzadviezen

Kinderen jonger dan 6 maanden:

- Alle kinderen jonger dan zes maanden met verdenking op een UWI dienen te worden verwezen naar de kinderarts en een urinemonster moet worden afgenomen voor zowel snelle diagnostiek (microscopie, Gramkleuring, nitriet en leukocytanestrase bepaling) als een betrouwbare urinekweek.

Kinderen van 6 maanden en ouder, maar nog niet zindelijk en met voor een UWI (a)specifieke symptomen:

1. Urine onderzoek naar leukocytanestrase en nitriet.
2. Temperatuur van de patiënt (laten) bepalen.
3. Indien leukocytanestrase en/of nitriet positief: regel een betrouwbare urinekweek. De betrouwbare urinekweek kan via een clean-catch of eenmalige katheterisatie en in zeldzamere gevallen via een echogeleide blaaspunctie. Locale samenwerkingsafspraken hierover tussen de 1^{ste} en de 2^{de} lijn worden sterk aanbevolen.
4. Start behandeling met orale antibiotica als het kind nog goed kan drinken en niet braakt. Indien het kind niet is staat is om voor zijn/haar leeftijd voldoende te drinken of braakt dan dient de antibiotische behandeling intraveneus gestart te worden. Verwijs voor intraveneuze antibiotische therapie naar de 2^{de} lijn.

Zindelijke kinderen en met voor een UWI (a)specifieke symptomen:

1. Urine onderzoek naar leukocytanestrase en nitriet.
2. Temperatuur van de patiënt (laten) bepalen.
3. Indien leukocytanestrase en/of nitriet positief: regel een betrouwbare urinekweek. Voor een betrouwbare urinekweek dient eerst het genitaal met water gereinigd te worden. Aansluitend wordt tijdens de mictie in een steriel potje de zogenaamde midstream urine opgevangen.
4. Start behandeling met orale antibiotica als het kind nog goed kan drinken en niet braakt. Indien het kind niet is staat is om voor zijn/haar leeftijd voldoende te drinken of braakt, dan dient de antibiotische behandeling intraveneus gestart te worden. Verwijs voor intraveneuze antibiotische therapie naar de 2^{de} lijn.

2.2.6 Indicaties voor een kweek

Urinekweekmonsters dienen altijd te worden ingestuurd in de volgende situaties:

- bij kinderen met een (enkelvoudig) positieve testuitslag voor leukocytanestrase en/of nitriet
- bij kinderen met koorts bij een andere focus dan een UWI, maar die niet conform de verwachting binnen 1 à 2 dagen reageert op een behandeling passend bij de werkdiagnose
- als klinische symptomen en uitslagen van dipstick tests niet met elkaar overeenkomen
- bij kinderen die antibiotisch behandeld gaan worden voor een mogelijke UWI

2.2.7 Klinische differentiatie tussen acute pyelonefritis en cystitis

Op basis van de anamnese:

- Bij kinderen met bacteriurie en koorts (temperatuur ≥ 38 °C) dient men ervan uit te gaan dat er sprake is van acute pyelonefritis. Dit geldt evenzo voor kinderen die zich presenteren met een temperatuur < 38 °C met flankpijn en bacteriurie.
- Bij alle kinderen die bacteriurie en klachten, maar geen systemische tekenen hebben, dient te worden aangenomen dat er sprake is van cystitis.



2.2.8 Beeldvormende technieken om een UWI te lokaliseren

- Routinematig gebruik van beeldvormende technieken om een UWI te lokaliseren wordt *niet* aanbevolen.



- In de zeldzame gevallen dat het klinisch van belang is acute pyelonefritis aan te tonen dan wel uit te sluiten, wordt een DMSA-scan aanbevolen.

2.3 Acute behandeling

Met spoed verwijzen naar kinderarts (tweede lijn) bij verdenking op een UWI:

- kinderen met een groot risico op ernstige ziekte
- kinderen jonger dan 6 maanden
- kinderen die braken en niet in staat zijn om orale antibiotica in te nemen en/of voor hun leeftijd voldoende te drinken

Kinderen van drie maanden en ouder met een UWI met koorts en/of flankpijn:

- behandel met orale antibiotica gedurende 10 dagen. Gebruik van antibiotica met een laag resistentiepatroon, zoals amoxicilline/clavulaanzuur of ceftibuten, wordt aanbevolen.
- wanneer orale antibiotica niet kunnen worden voorgeschreven, behandel dan met intraveneuze antibiotica, zoals een tweede of derde generatie cefalosporine gedurende 2-4 dagen, gevolgd door orale antibiotica (amoxicilline/clavulaanzuur of ander middel op geleide van de urinekweek en het vastgestelde resistentiepatroon van de gevonden verwekker) gedurende totaal 10 dagen.

Kinderen van drie maanden en ouder met een UWI zonder koorts:

- Behandel gedurende 3 dagen met antibiotica. De keuze van antibiotica behoort te berusten op lokaal ontwikkelde multidisciplinaire protocollen. Trimethoprim, nitrofurantoïne, cefalosporine of amoxicilline/clavulaanzuur kunnen geschikt zijn.

Alle kinderen met een UWI:

- Adviseer ouders of verzorgers om het kind opnieuw te laten onderzoeken als het kind na 24-48 uur nog steeds niet in orde is.
- Als geen andere diagnose wordt gesteld, dient een nieuw urinemonster te worden ingestuurd voor een kweek om de aanwezigheid van bacteriën te onderzoeken en de gevoeligheid voor antibiotica wederom te bepalen.
- Voor kinderen die gentamycine of amikacine krijgen wordt een dosering van eenmaal daags aanbevolen.
- Als parenterale behandeling vereist is en intraveneuze behandeling niet mogelijk is, kan intramusculaire behandeling worden overwogen.
- Als een kind profylactisch antibiotica krijgt en een infectie ontwikkelt, dient een behandeling met een ander antibioticum plaats te vinden en *niet* een hogere dosering van hetzelfde antibioticum.
- Asymptomatische bacteriurie dient *niet* met antibiotica te worden behandeld.
- Laboratoria worden geacht resistentiepatronen van urineweg-pathogenen te bepalen en de voorschrijvend arts hierover te informeren.

2.4 Langetermijnbeleid

2.4.1 Preventie van recidiveren van een UWI

- Disfunctioneel plassen en obstipatie moeten behandeld worden bij kinderen die een UWI hebben gehad. Voor de diagnostiek en behandeling van disfunctioneel plassen verwijzen wij naar de NVU richtlijn 'Incontinentie bij kinderen' uit 2008 (zie [NVU website](#)). Voor de diagnostiek

en behandeling van obstipatie verwijzen wij naar de NVK richtlijn 'Obstipatie bij kinderen' uit 2009 (zie [NVK website](#)).

- Bij mannelijke zuigelingen (onder 1^{ste} jaar) met een doorgemaakte UWI moet zorgvuldig gelet worden op klinische verschijnselen van een obstructieve uropathie, zoals onbegrepen onrust en/of buikkrampen, persgedrag tijdens de mictie, zwakke straal. In dat geval dient overleg plaats te vinden met een kinderuroloog over het te volgen beleid.
- Kinderen die een UWI hebben (gehad) moeten worden aangemoedigd veel (water) te drinken.

2.4.2 Antibiotische profylaxe

- Antibiotische profylaxe dient niet standaard te worden aanbevolen bij kinderen na een eerste UWI.
- Antibiotische profylaxe wordt aanbevolen bij kinderen met recidiverende UWIs en hooggradige VUR (graad III of meer).
- Asymptomatische bacteriurie bij kinderen dient *niet* te worden behandeld met profylactische antibiotica.



2.4.3 Beeldvormend onderzoek

- Bij kinderen met een atypische UWI dient *tijdens* de acute infectie een echo van de urinewegen plaats te vinden om structurele afwijkingen van de urinewegen op te sporen, zoals obstructie, conform de aanbevelingen in tabellen 2.1 en 2.2.
- Kinderen jonger dan 6 maanden met een eerste UWI: als de infectie reageert op de behandeling dient binnen 6 weken een echo plaats te vinden, conform de aanbevelingen in tabel 2.1.
- Kinderen van 6 maanden en ouder met een eerste UWI: als de infectie reageert op de behandeling wordt een echo *niet* aanbevolen, *tenzij* het kind een atypische UWI heeft (zie tabel 2.2).
- Kinderen met recidiverende UWIs dienen ook een echo te krijgen, bij voorkeur ten tijde van de recidief infectie, doch uiterlijk binnen 6 weken na de laatste UWI.
- Een DMSA-scan 6 maanden na de acute infectie om defecten van het nierparenchym op te sporen, dient plaats te vinden conform de aanbevelingen in tabellen 2.1 en 2.2.
- Als het kind opnieuw een UWI krijgt, terwijl het wacht op een DMSA-scan, dan dient de timing van de scan opnieuw beoordeeld te worden. Overwogen kan worden om deze eerder te doen.
- Routinematig beeldvormend onderzoek verrichten om een VUR te identificeren, wordt niet aanbevolen bij kinderen, uitzonderlijke omstandigheden daar gelaten (zie tabellen 2.1 en 2.2).
- Wanneer een mictiecystogram wordt verricht, dient antibiotische profylaxe oraal te worden gegeven gedurende 1 dag, aansluitend aan het onderzoek.
- Bij kinderen die een UWI hebben gehad, dient beeldvormend onderzoek plaats te vinden, conform de aanbevelingen in tabellen 2.1 en 2.2.



Tabel 2.1 Aanbevolen schema voor beeldvormend onderzoek bij kinderen jonger dan 6 maanden

Test	Reageert goed op behandeling binnen 48 uur	Atypische UWI	Recidiverende UWI
Echo tijdens de acute infectie	Nee	Ja**	Ja
Echo binnen 6 weken	Ja*	Nee	Nee
DMSA 6 maanden na de infectie	Ja	Ja	Ja
mictiecystogram	Nee***: tenzij defect(en) op DMSA scan	Nee***: tenzij defect(en) op DMSA scan	Nee***: tenzij defect(en) op DMSA scan

* Indien abnormaal, overweeg vervroegen DMSA scan.

** Als een kind met een andere bacterie dan *E. coli* is geïnfecteerd en goed reageert op antibiotica en geen andere kenmerken van een atypische infectie heeft, kan om een echo binnen 6 weken worden verzocht. Alleen MCG, indien DMSA scan parenchymdefecten vertoont.

***Een mictiecystogram kan worden overwogen als de volgende kenmerken aanwezig zijn: verwijding op de echo, slechte urine flow, infectie met andere bacterie dan *E. coli*, familiegeschiedenis van vesico-ureterale reflux.

Tabel 2.2. Aanbevolen schema voor beeldvormend onderzoek bij kinderen van 6 maanden en ouder

Test	Reageert goed op behandeling binnen 48 uur	Atypische UWI	Recidiverende UWI
Echo tijdens de acute infectie	Nee	Ja*	Nee
Echo binnen 6 weken	Nee	Nee	Ja
DMSA 6 maanden na de acute infectie	Nee	Ja	Ja
Mictiecystogram	Nee	Nee**	Nee**

* Als een kind met een andere bacterie dan *E. coli* is geïnfecteerd en goed reageert op antibiotica en geen andere kenmerken van een atypische infectie heeft, kan om een echo binnen 6 weken worden verzocht.

** Een mictiecystogram kan worden overwogen als de volgende kenmerken aanwezig zijn: verwijding op de echo, slechte urine flow, infectie met andere bacterie dan *E. coli*, familiegeschiedenis van vesico-ureterale reflux.

2.4.4 Follow-up

Kortetermijnfollow-up na starten van de UWI behandeling omhelst de volgende zaken:

- 1) Is er een adequate inname van de medicatie?
- 2) Is het betreffende kind in staat om gerelateerd aan de leeftijd een adequate vochtinname tot zich te nemen?
- 3) Knapt het kind goed op binnen 48 uur?

Ouders/verzorgers en patiënten ouder dan 12 jaar hebben hierin een cruciale rol. Het advies van de werkgroep is om aan alle ouders/verzorgers en patiënten ouder dan 12 jaar die thuis met orale antibiotica worden behandeld, zowel mondeling als schriftelijk bij het starten van de behandeling te informeren over de noodzakelijkheid van bovengenoemde punten.

Als aan één van deze 3 punten niet kan worden voldaan, dient door hen contact te worden opgenomen met de behandeld arts of diens waarnemer.

Langetermijnfollow-up na afronden aanvullend beeldvormend onderzoek in de 2^{de} lijn:

- DMSA afwijkingen unilateraal: jaarlijkse follow-up op ontwikkeling hypertensie en proteïnurie
- DMSA afwijkingen bilateraal: jaarlijkse follow-up op ontwikkelen hypertensie, proteïnurie, evaluatie lengte en gewicht en glomerulaire klaring middels een kreatininebepaling

Wanneer verwijzen vanuit de 1^{ste} naar de 2^{de} lijn:

- atypische UWI
- recidiverende UWI (zie paragraaf 2.1 voor definitie)
- alle kinderen onder de 6 maanden, voor behandeling en voor aanvullend beeldvormend onderzoek
- afwijkingen aan de urinewegen en/of chronische nierziekte
- Bij kinderen zonder symptomen na het optreden van een UWI hoeft de urine niet routinematig opnieuw te worden getest op aanwezigheid van een infectie.
- Asymptomatische bacteriurie is geen indicatie voor follow-up.

2.4.5 Informatie en advies voor kinderen en ouders/verzorgers

- Professionals in de gezondheidszorg dienen ervoor te zorgen dat ouders of verzorgers van kinderen met een vermoeden van een UWI de juiste informatie ontvangen over de noodzaak van behandeling en het belang van het volledig afmaken van een behandelingskuur. Ook dienen ze advies te krijgen over preventiemogelijkheden en mogelijk langetermijnmanagement.

- Professionals in de gezondheidszorg horen ouders of verzorgers te informeren over de mogelijkheid van terugkerende UWI en uit te leggen dat het belangrijk is om tijdig medische hulp te zoeken als men een terugkerende UWI vermoedt.
- Professionals in de gezondheidszorg behoren kinderen en/of ouders of verzorgers het juiste advies en de juiste informatie te geven over:
 - tijdige herkenning van symptomen
 - urineverzameling, opslag en urinetesten
 - geschikte behandelingsmogelijkheden
 - preventie
 - aard van en reden voor urinewegonderzoek
 - prognose
 - redenen voor en organisatie van langetemijnmanagement als dit vereist is

3 Achtergrond

3.1 Inleiding

3.1.1 Klinische uitdaging

Een urineweginfectie (UWI) is één van de meest voorkomende bacteriële infecties. Bij jonge kinderen is de diagnose niet gemakkelijk te stellen. In deze leeftijdsgroep is de klinische presentatie van een UWI met symptomen als koorts, prikkelbaarheid en braken vaak aspecifiek. Bevestiging van de diagnose door laboratoriumonderzoek vereist het verkrijgen van een niet gecontamineerd urinemonster; dit is een uitdaging bij kinderen die niet zindelijk zijn. Wanneer de diagnose UWI niet wordt overwogen of de behandeling met antibiotica wordt uitgesteld, kan dit leiden tot een acute klinische verslechtering en daarnaast kan dit op lange termijn mogelijk resulteren in nierschade. De meeste kinderen met een UWI herstellen met de juiste behandeling snel en zonder restverschijnselen. Er is echter een kleine groep met risico op significante morbiditeit. Deze groep valt in twee categorieën uiteen. In de ene groep kunnen UWIs een signaal zijn van een ernstige aangeboren afwijking zoals obstructie die, als die niet wordt verholpen, niet alleen leidt tot een ernstiger beloop maar ook tot nierschade. In de andere groep kunnen infecties gepaard gaan met progressief functieverlies van de nier, hetzij samen met nierdysplasie, hetzij met acute pyelonefritis (Becker, 1993). Daarom is het van belang een diagnostische strategie te ontwikkelen om juist deze groep op te sporen.



3.1.2 Historisch perspectief

Sedert de vroege literatuur over UWIs is er wel verbetering opgetreden in de diagnostiek en behandeling van kinderen met een UWI. Dat blijkt onder meer uit post mortem onderzoek in het verleden. Er zijn grote series beschreven van kinderen met chronische infecties en nieren met littekenvorming ten gevolge van pyelonefritis. Hun klinisch beloop was er één van recidiverende acute pyelonefritis, nierfalen, hypertensie en proteïnurie (Smellie et al, 1964; Hodson & Edwards, 1960). Ongeveer 50 jaar geleden werd in studies door het gebruik van een intraveneus urogram en mictiecystografie de relatie gelegd tussen een UWI en defecten van het nierparenchym (Heycock, 1986).



Naast klinische observatie werd het diagnostisch beleid ook beïnvloed door de resultaten van dierexperimenteel onderzoek (Ransley & Ridson, 1978). Zij lieten zien dat in aanwezigheid van VUR en UWI geïnfecteerde urine het nierparenchym zou kunnen binnendringen en zodoende littekenvorming in de nierschors zou kunnen veroorzaken. Zij lieten ook zien hoe verwoestend een eerste UWI kan zijn voor het nierparenchym van een varken en hoe vroegtijdig behandelen met antibiotica littekenvorming van de nier kan voorkomen of in ieder geval kan beperken. Zij beschreven voorts een hypothetisch proces waarbij progressie van littekenvorming in de nieren kon ontstaan na een eerste aanval als resultaat van verdere infecties. Dit dierexperimenteel onderzoek onderstreepte het belang van tijdig diagnosticeren en behandelen van een eerste UWI en het herkennen en behandelen van recidiverende infecties, in het bijzonder van acute pyelonefritis.

3.1.3 Studies over de relatie tussen vesico-ureterale reflux, UWIs en nierschade

De laatste 15 jaar zijn er veel studies gepubliceerd waarin de relatie tussen VUR en littekenvorming in de nieren is bestudeerd evenals de predisponerende rol van VUR voor UWIs (Risdon et al, 1993; Hinchliffe et al, 1992; Yeung et al, 1997; Rushton et al, 1992). Het lijkt geen twijfel dat bij sommige kinderen de combinatie van VUR met acute pyelonefritis schadelijk voor de nieren kan zijn. Maar littekenvorming in de nieren kan ook aanwezig zijn *zonder* VUR (Lenhardt et al, 1999; Jakobsson et al, 1992). Het is ook duidelijk geworden dat niet alle kleine nieren klein zijn als gevolg van verkregen littekenvorming door een UWI in aanwezigheid van vesico-ureterale reflux. Sommige slecht functionerende nieren, herkend na beeldvormend onderzoek na een UWI, zijn congenitale

dysplastische nieren geassocieerd met VUR (Ridson, 1987). Deze twee oorzaken van kleine nieren zijn niet te onderscheiden met standaard beeldvormend onderzoek en kunnen beide geassocieerd zijn met VUR en UWI. Een andere nuttige studie in dit verband is de International Reflux Study waar kinderen met VUR at random zijn toegewezen aan een groep die bij wijze van profylaxe antibiotica krijgt en een groep met chirurgische re-implantatie van hun ureters (Weiss et al, 1992). Tijdens follow-up hadden beide groepen kinderen een zelfde mate van UWIs. Het genezen van VUR leverde dus geen voordeel op in termen van het aantal UWIs. Ofschoon de “re-implantatiegroep” minder met koorts gepaard gaande UWIs had, was de mate van littekenvorming gelijk in beide groepen. Sommige klinici twijfelen aan de effectiviteit van langdurige laag gedoseerde profylaxe ter voorkoming van recidiverende symptomatische UWIs of van progressieve littekenvorming in de nieren. Invasieve onderzoeken zoals een mictiecystogram zijn daarom moeilijk te rechtvaardigen in de afwezigheid van een effectieve preventiestrategie (Deshpande & Verrier-Jones, 2001; Verrier-Jones et al, 2001; Chambers, 1998; Ridson, 1987).



3.1.4 Terug naar de basis: omgaan met de onderdiagnostiek van UWIs

Wanneer meer UWIs tijdig worden ontdekt, mag worden aangenomen dat dit leidt tot een daling van het aantal patiënten met ernstig nierfalen ten gevolge van verworven littekenvorming in de nieren (Jakobsson et al, 1999; Esbjorner et al, 1997; Wennerstrom et al, 2000). Een manier om dit te bewerkstelligen kan zijn om de (financiële) middelen meer te richten op vroegtijdige herkenning en behandeling van een symptomatische UWI dan op beeldvormend onderzoek dat wordt verricht na herstel en behandeling van een UWI (Craig, 2001).

3.1.5 Deze richtlijn

Deze richtlijn bevat adviezen met betrekking tot de diagnostiek en behandeling van kinderen met een UWI. Kinderen van wie op grond van prenatale screening bekend is dat zij afwijkingen aan de nieren hebben (bijvoorbeeld obstructie, dilatatie, niergrootteverschil, afwijkende ligging of een neurogene blaas) behoren niet tot de patiëntenpopulatie waarop deze richtlijn betrekking heeft. De richtlijn geeft adviezen met betrekking tot diagnostiek en behandeling van kinderen van 0 tot 18 jaar en geeft aanbevelingen ten aanzien van de klinische indicaties voor bijkomende interventies, zoals beeldvormend onderzoek en waaruit dit onderzoek dient te bestaan, gebaseerd op een inventarisatie van aanwezige risicofactoren, zoals de klinische symptomen ten tijde van het optreden van de acute infectie. Daarnaast geeft deze richtlijn een handreiking voor de opsporing van kinderen met progressieve nierziekte. Bij het opstellen van de aanbevelingen heeft de werkgroep de huidige praktijk vergeleken met de voor- en nadelen van de beschouwde diagnostische en therapeutische interventies.

3.2 Definitie van een UWI

In deze richtlijn wordt een *urinewegsinfectie (UWI)* gedefinieerd als een combinatie van klinische leeftijdsgebonden kenmerken en de aanwezigheid van bacteriën in een betrouwbaar afgenomen urinekeek.

Acute pyelonefritis

Deze term wordt gebruikt om een ontsteking van de nieren ten gevolge van een UWI aan te duiden. Macroscopisch gezien laten de nieren segmenten zien van ontstoken en gezwollen weefsel. Histologisch onderzoek laat zien dat bacteriën zijn geïnfilteerd in het parenchym en tubuli en dat er sprake is van oedeem en soms van verstoring van de architectuur van de nier. Acute pyelonefritis komt vooral bij jonge kinderen (onder de 4 jaar) voor en presenteert zich dan met name met koorts. Andere regelmatig voorkomende symptomen zijn prikkelbaarheid en braken. Bij oudere kinderen kunnen de klassieke symptomen van koorts en flankpijn aanwezig zijn, maar specifieke symptomen met koorts kunnen op iedere leeftijd voorkomen.



In deze richtlijn wordt acute pyelonefritis gedefinieerd als een UWI met koorts (een lichaamstemperatuur van 38 °C of meer) en/of gepaard gaand met duidelijke flankpijn.

Cystitis

Deze term verwijst naar een infectie waarbij de lagere urinewegen zijn betrokken en die aanleiding geeft tot ontsteking van de blaas. Bij microscopisch onderzoek blijkt het urotheel van de blaaswand ontstoken en toont tekenen van oedeem, de aanwezigheid van inflammatoire cellen en bacteriën die zich aan de cellen hechten of deze binnendringen en waarvan sommige in de urine worden uitgescheiden. Cystitis geeft aanleiding tot goed herkenbare symptomen zoals pijnlijke mictie, frequent plassen, en pijn in de schaamstreek bij zindelijke kinderen.

In deze richtlijn wordt cystitis gedefinieerd als een UWI zonder koorts.

Asymptomatische bacteriurie

In deze richtlijn wordt asymptomatische bacteriurie gedefinieerd de aanwezigheid van bacteriën in de urine zonder dat er sprake is van klinische tekenen die op een UWI zouden kunnen wijzen.

De definitie van een *atypische UWI* in deze richtlijn is: Een UWI met/bij een

- ernstig zieke patiënt
- sepsis
- slechte urine straal
- buik- of blaasmassa
- verhoogd kreatininegehalte
- geen respons binnen 48 uur op antibiotische behandeling
- infectie met andere micro-organismen dan *E. coli*

Een recidiverende UWI is gedefinieerd als:

- twee of meer episodes van UWIs met koorts en/of duidelijke flankpijn *of*
- een episode van één UWI met koorts en/of duidelijke flankpijn PLUS één of meer episodes met UWI zonder koorts, *of*
- drie of meer episodes van UWI zonder koorts

3.2.1 Inschatten van ernst van ziekte

Een eerste belangrijke stap is het vaststellen hoe ziek het kind is. Daarbij kunnen – als het kinderen met koorts betreft – drie risiconiveaus worden onderscheiden. Het hoogste risiconiveau betreft kinderen die:

- ernstig klinisch ziek zijn en direct naar een ziekenhuis moeten worden vervoerd. Als een UWI de oorzaak van de ziekte is betreft het vaak een acute pyelonefritis en mogelijk sepsis.
- matig ziek zijn: kinderen met enkele klinische kenmerken en omvat de groep kinderen met acute pyelonefritis, zonder beeld van sepsis.
- weinig ziek zijn: laagste risiconiveau betreft kinderen zonder risico op ernstige ziekte en betreft globaal genomen cystitis. Het is onwaarschijnlijk dat een kind met dit ziekteniveau een acute pyelonefritis heeft.

3.2.2 Aantal bacteriën

Ten behoeve van laboratoriumdiagnostiek tellen microbiologen het aantal kolonievormende eenheden. Dit duidt de concentratie organismen in de urine aan en is een maat voor de waarschijnlijkheid dat de bacteriën in het urinemonster een infectie veroorzaken. Gewoonlijk wordt een urine-infectie door een enkel organisme veroorzaakt en is deze in een concentratie van meer dan 10^5 kolonievormende eenheden/ml aanwezig (Kass, 1962).

Wanneer micro-organismen het urinemonster verontreinigd hebben nadat de urine de blaas heeft verlaten, is er doorgaans een geringere concentratie van bacteriën of een gemengde groei van



micro-organismen. Maar er is een infectie mogelijk bij een geringer aantal kolonievormende eenheden en er kan ook van contaminatie sprake zijn bij enkel de groei van een afzonderlijk micro-organisme.

Hoewel tellen van het aantal kolonievormende eenheden tot op heden de beste manier is om de diagnose te stellen en als gouden standaard wordt beschouwd, kan deze meting om diverse redenen niet altijd een juiste diagnose opleveren. Van formele validatie bij kinderen is nog geen sprake geweest. Daarom is het soms noodzakelijk opnieuw een monster te nemen of meer op basis van klinische verdenking te handelen dan alleen vertrouwen te stellen in laboratoriumonderzoek. Tellen van het aantal kolonievormende eenheden wordt veelal in wetenschappelijk onderzoek en publicaties gebruikt om een UWI te definiëren. Dat is beslist van belang om de diagnose UWI te bevestigen, maar het geeft geen informatie over de ernst van de ziekte of betrokkenheid van de nieren en kan dan ook niet als het enige criterium worden beschouwd voor het diagnosticeren van een UWI.

3.3 Epidemiologie

3.3.1 Voorkomen van een UWI

Onderzoekers gebruiken verschillende maten voor het voorkomen van UWI zoals jaarlijkse incidentie, cumulatieve incidentie, prevalentie en incidentie in cohorten of geselecteerde groepen. Jaarlijkse incidentiecijfers van UWIs tijdens de kinderjaren kunnen informatie verschaffen over de ziektefrequentie en ziektelast. De cumulatieve incidentie van UWI tijdens de kinderjaren is een bruikbare maatstaf voor het risico op complicaties zoals nierfalen, omdat deze zich jaren na de initiële gebeurtenis kunnen manifesteren. De prevalentie is een goede maat voor het voorkomen van chronische ziekten, maar minder geschikt voor een acute ziekte zoals een UWI. Prevalenciecijfers hebben hier betrekking op de aanwezigheid van asymptomatische bacteriurie of onderliggende afwijkingen. Incidentiecijfers worden vaak gepresenteerd voor specifieke cohorten of groepen kinderen met een gemeenschappelijk kenmerk, bijvoorbeeld alle opnames, alle kliniekbezoeken, of alle UWIs. Analyse van deze cijfers kan gehinderd worden door onvoorspelbare bias.

Een recente meta-analyse van 18 prevalentiestudies bepaalde de gepoolde prevalentie van UWIs bij kinderen en maakte onderscheid naar sekse, leeftijd, etniciteit en al of niet besneden zijn van jongens. De algehele prevalentie van UWIs bij kinderen die met koorts presenteerden, was 7,0% (95%BI: 5,5-8,4). De hoogste prevalenties werden gevonden bij meisjes jonger dan 12 maanden (0-3 maanden: 7,5%, 3-6 maanden: 5,7%, 6-12 maanden: 8,3%, >12 maanden: 2,1%) en bij onbesneden jongens jonger dan 3 maanden (20,1%; 95%BI: 16,8-23,4) (Shaikh et al, 2008).

Volgens een Brits onderzoek zouden 11,3% van de meisjes en 3,6% van de jongens een UWI hebben gehad voor zij de leeftijd van 16 jaar hebben bereikt (Coulthard et al, 1997).

Volgens de Nederlandse huisartsenregistraties zouden voor jongens en meisjes van verschillende leeftijdsgroepen de incidentiecijfers in 2003 de volgende zijn geweest (zie tabel 3.1).

Tabel 3.1 Incidentie (per 1.000 per jaar) in 2003

Leeftijd	Blaasontsteking	
	jongens	meisjes
0-4	6,20	19,64
5-9	3,60	31,27
10-14	2,01	15,97
15-19	1,15	85,99

Bron: RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid

Uit een Zweeds dwarsdoorsnedeonderzoek kwam naar voren dat 2,7% (47/1719) van de meisjes en 1% (19/1834) van de jongens een acute pyelonefritis hadden doorgemaakt bij het bereiken van de



leeftijd van 7 jaar met een cumulatieve incidentie van het aantal kinderen met een geschiedenis van UWIs van 32 respectievelijk 59% (Hellstrom et al, 1991).

Volgens de Nederlandse huisartsenregistraties zouden voor mannen en vrouwen van verschillende leeftijdsgroepen de incidentiecijfers in 2003 de volgende zijn geweest (zie tabel 3.2).

Tabel 3.2 Incidentie (per 1.000 per jaar) in 2003

Leeftijd	Acute pyelonefritis	
	jongens	meisjes
0-4	0,83	1,44
5-9	0,00	0,97
10-14	0,00	0,96
15-19	0,13	1,75

Bron: RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid

Met bacteriëmie gepaarde gaande UWIs komen zelden voor. In een Finse studie werd een cijfer berekend van 1,5 per 100.000 kinderen per jaar; 66% was jonger dan 3 maanden en 88% jonger dan 1 jaar. Jongens overkwam dit tweemaal zo vaak als meisjes, al nam dit met de leeftijd af (Honkinen et al, 2000).

Conclusies

Niveau 2	<p>De prevalentie van UWIs toont een piek bij meisjes jonger dan 12 maanden en bij onbesneden jongens jonger dan 3 maanden.</p> <p>B Shaikh, 2008 (meta-analyse)</p>
Niveau 3	<p>Cystitis komt vaker bij meisjes voor dan bij jongens. Er is een incidentiepiek voor meisjes in leeftijdscategorie 5-9 en 15-19 jaar; voor jongens in de leeftijdsklasse 0-4 jaar.</p> <p>C RIVM, 2003</p> <p>Acute pyelonefritis komt bij meisjes vaker dan bij jongens voor.</p> <p>C Hellstrom, 1991</p> <p>Bacteriëmie als gevolg van een UWI komt zelden voor.</p> <p>C Honkinen, 2000</p>

3.3.2 Predisponerende factoren voor UWIs

Sekse en leeftijd

In twee in de Verenigde Staten uitgevoerde studies kwamen met koorts gepaard gaande UWIs vaker voor bij meisjes, niet-besneden jongens en degenen met een geschiedenis van UWIs. Bij kinderen van Afro-Amerikaanse komaf werden minder UWIs waargenomen (Shaw et al, 1998; Hoberman & Wald, 1997). Jakobsson et al. (1999) merkten op dat UWIs zich vooral in de maand juni manifesteren en in de maand december het minst. Voor acute pyelonefritis werd Zuid-Korea een piek in de zomer waargenomen.

Drie patiëntenseries en één dwarsdoorsnedeonderzoek leverden de volgende uitkomsten op:

- in de eerste drie maanden na de geboorte betreffen 75% van de gevallen van UWIs jongens (Ginsburg & McCracken, 1982).

- Bij neonaten van gemiddeld 18 dagen oud betreffen UWIs gedurende de eerste vier weken na de geboorte in 76% van de gevallen jongens (Biyikli et al, 2004).
- Bij 59% van de jongens werd een eerste symptomatische UWI vóór de leeftijd van 1 jaar vastgesteld; bij meisjes bedraagt dit 19% (Jodal, 1987).
- In de leeftijdsgroep van 6-15 jaar werden geen jongens gevonden met een eerste UWI in deze leeftijdsklasse, terwijl dit voor de meisjes 1,8% bedroeg (Kunin et al, 1960).

In twee dwarsdoorsnedeonderzoeken werd bij a terme neonaten en jonger dan twee maanden de associatie tussen klinische en demografische factoren en een UWI nagegaan en werden de volgende uitkomsten verkregen:

- tussen degenen met een klinische verdenking op een UWI én een negatieve kweek (groep I) en degenen met een via een SPA urine kweek aangetoonde UWI (groep 2) waren de volgende factoren significant: meer dan 10% gewichtsverlies (ten opzichte van het geboortegewicht; groep I vs. groep II: 48 vs. 16%) en aspecifieke symptomen (groeistoornis, hypoactief, geïrriteerd, weigert voeding; groep I vs. groep II: 9,5 vs. 53%) (Falcao et al, 2000).

In een patiëntenserie werd gerapporteerd over mogelijk onderliggende pathologie in relatie tot UWIs:

- 10% van de kinderen met onverklaarde en/of excessieve geelzucht hadden een UWI. Geen van de onderzochte demografische of klinische karakteristieken, behalve de bilirubinewaarden, waren significant verschillend tussen degenen met en degenen zonder een UWI (Go et al, 2005).

Nierziekte in de familie

In twee patiëntenseries werd onderzocht of een VUR vaker voorkwam bij broertjes of zusjes van kinderen met een VUR, van wie de meesten niet bekend waren met een UWI. De bevindingen waren:

- Bijna 33% van de broertjes en zusjes van kinderen met VUR had een VUR, los van het feit of ze bekend waren met UWIs (Jerkins & Noe, 1982)
- In de andere studie werd een percentage van 43% gerapporteerd (Ataei et al, 2004).

Circumcisie en phimosis

In een meta-analyse, bestaande uit 1 RCT, 4 cohort studies en 7 patiënt-controle studies, waarin het effect van circumcisie op het risico van een UWI bij jongens werd geëvalueerd, werd een gecombineerde odds-ratio gevonden van 0,13 (95% BI: 0,08 – 0,20). Binnen hetzelfde studietype was er echter sprake van aanzienlijke heterogeniteit (Singh-Grewal et al, 2005).

In vier cohortstudies werden de volgende uitkomsten verkregen:

- Jongens die besneden waren hadden aanzienlijk minder kans op een eerste UWI in het eerste levensjaar (OR=9,1; 95% BI: 5,2 – 15,7) (Schoen et al, 2000).
- Jongens die niet besneden waren ontwikkelden significant vaker een UWI in de eerste maand na de geboorte (Wiswell & Geschke, 1989).
- Jongens die niet besneden waren, hadden in hun eerste levensjaar een UWI-incidentie van 4%, degenen die wel besneden waren van 0,2% (Wiswell et al, 1985).
- Voor onbesneden jongens is het relatieve risico op de leeftijd van 1 en 3 jaar 3,7 (95% BI: 2,8 – 4,9) respectievelijk 3,0 (95% BI: 2,4 – 3,8). Het 'number needed to treat' (NNT) is 195 (om één ziekenhuisopname te voorkomen dienen 195 jongens te worden besneden) voor een UWI tijdens het eerste levensjaar (To et al, 1998).
- Op grond van een multivariate analyse gaven het niet-besneden zijn van jongens en de hoogte van de koorts een verhoogd risico op een UWI (OR_{adj}=11,6; 95% BI: 5,0 – 26,6 respectievelijk OR_{adj}=2,5; 95% BI: 1,6 – 4,0) (Zorc et al, 2005).
- Jongens jonger dan 7 maanden met een vernauwde voorhuid (phimosis) hadden een bijna acht keer zo grote kans (OR=7,8; 95% BI: 3,99 – 15,31) op een met koorts gepaard gaande UWI (Hiraoka et al, 2002).

De patiënt-controle studies gaven de volgende uitkomsten:

- Van de jongens jonger dan 5 jaar met een UWI was 1,4% besneden tegen 6,3% in de controlegroep ($p=0,02$) (Craig et al, 1996)
- Van de jongens jonger dan één jaar met een eerste UWI was 0% besneden tegen 68% in de controlegroep ($p<0,0001$) (Herzog, 1989).

Leefstijlfactoren

Borstvoeding

In een patiënt-controle onderzoek onder de leeftijdsgroep van 0-6 jaar is nagegaan of borstvoeding de kans op een eerste, met koorts gepaard gaande UWI, beperkt. Bij kinderen die geen borstvoeding hebben gehad was er een groter risico op een UWI (hazard ratio=2,3; 95% BI: 1,56 – 3,39). Naarmate jongens langer borstvoeding krijgen neemt het beschermend effect toe (hazard ratio=1,63); voor meisjes is het effect echter sterker (hazard ratio=3,78) (NB: auteurs gaven geen betrouwbaarheidsinterval) (Marild et al, 2004).

Gebruik van luiers

In een patiënt-controle onderzoek werden geen significante verschillen gevonden tussen wegwerpluiers, superabsorberende luiers en wasbare katoenen luiers wat het risico op het oplopen van een UWI betreft (Nuutinen et al, 1996).

Hygiëne

In een patiënt-controle onderzoek onder de leeftijdsgroep van 6-12 jaar is onderzocht of er een samenhang was tussen het optreden van een UWI en urineren (frequentie, plas ophouden, al of niet toestemming van onderwijzer om te mogen plassen), defecatie, wassen (met zeep) na urineren of defecatie, en badgewoonten (Hoi et al, 2000). Geen van de onafhankelijke variabelen bleek significant geassocieerd met een UWI.

Plasgewoonten

In een dwarsdoorsnedeonderzoek werden kinderen in de leeftijd van 6 tot 9 jaar via hun ouders middels een enquête gevraagd naar hun plasgewoonten. Bij meisjes (er waren te weinig jongens met een UWI in de steekproef) kwamen moeilijkheden met plassen – zoals in bed plassen, overdag in de broek plassen, te laat naar het toilet gaan, lang plassen, zwakke straal, staccato plassen, kort na elkaar plassen, handmatig samendrukken van de buik en encopresis – significant vaker voor bij degenen die een UWI hebben gehad dan bij degenen die nooit een UWI hebben gehad (Hansen et al, 1997).

Conclusies

Niveau 2	<p>Voor jongens die niet besneden zijn is het risico op een UWI een factor 9 groter dan voor degenen die besneden zijn.</p> <p>B Craig, 1996; Herzog, 1989; Schoen, 2000; Singh-Grewal, 2005; Wiswell, 1989; Wiswell, 1985; To, 1998</p> <p>Er werd geen bewijs of te weinig bewijs van voldoende kwaliteit gevonden om een uitspraak te doen met betrekking tot de vraag in hoeverre etniciteit, bloedgroepen, type luiers, familiale vatbaarheid, phimosis of nierstenen risicofactoren zijn voor een UWI. Hetzelfde geldt voor persoonlijke hygiëne of sociale factoren.</p> <p>B Hansen, 1997; Hoi, 2000; Nuutinen, 1996 C Esfahani, 2004; Jerkins, 1982</p>
-----------------	--

Niveau 3	<p>Jongens jonger dan 3 maanden en meisjes ouder dan 3 maanden hebben een groter risico op een UWI.</p> <p>C Biyikli, 2004; Ginsburg, 1982; Jodal, 1987; Kunin, 1960</p> <p>Borstvoeding beschermt tegen een UWI; bij meisjes is dit meer uitgesproken dan bij jongens. Naarmate de borstvoeding langer wordt gegeven is het beschermend effect sterker.</p> <p>B Marild, 2004</p>
-----------------	--

3.3.3 Epidemiologie van een recidiverende UWI

In een Australische studie (Panaretto et al, 1999) werd bij circa 12% van de kinderen tijdens een 12 maanden durende follow-up een recidief gevonden. Een Zweedse studie (Jodal, 1987) liet zien dat meisjes en jongens in de leeftijdsklasse 0-10 jaar een recidief hadden, waarbij een recidief vaker bij meisjes voorkwam (8% bij meisjes tegen 1% bij jongens). Ook in een kleine Amerikaanse studie (Mingin et al, 2004) werd gevonden dat recidieven bij meisjes vaker voorkomen.

In een Zweedse studie onder neonaten werd bij 26% van de kinderen een recidief geconstateerd (bij jongens en meisjes) (Winberg et al, 1974).

In een Britse studie heeft 41% van de kinderen jonger dan 1 jaar een recidief gehad; bij kinderen ouder dan 5 jaar was dit 73%. Bij meisjes neemt dit percentage toe met het ouder worden (Clarke et al, 1996). In een andere Britse studie had 78% van de meisjes en 71% van de jongens, in de leeftijdsklasse 0-1 jaar, een recidief; vanaf de leeftijd van 1 jaar zijn deze percentages 45% respectievelijk 39% (Merrick et al, 1995a; Merrick et al, 1995b).

Conclusies

Niveau 3	<p>Bij meisjes komen recidieven vaker voor.</p> <p>C Jodal, 1987; Mingin, 2004</p> <p>Ongeveer 75% van de kinderen die in het eerste levensjaar een UWI krijgt, ontwikkelt een recidief.</p> <p>C Merrick, 1995a; 1995b</p> <p>Met het ouder worden hebben meisjes na een eerste UWI, in tegenstelling tot jongens, meer kans op een recidief.</p> <p>C Clarke, 1996</p>
-----------------	---

3.3.4 Vesico-ureterale reflux (VUR)

Een dwarsdoorsnedeonderzoek onder Zweedse kinderen jonger dan 2 jaar liet zien dat 30% van de kinderen die zich met een UWI presenteerden, VUR hadden: 36% van de meisjes en 24% van de jongens (Hansson et al, 1999). In een andere, oudere Zweedse studie werd bij een derde van de meisjes en jongens met een eerste UWI VUR gevonden (Jodal, 1987).

VUR is bij 46 tot 55% van de kinderen tweezijdig (Tsai et al, 2004; McKerrow, 1984).

Bacteriëmie werd frequenter aangetroffen bij kinderen met ernstiger VUR (graad III-V) (Honkinen et al, 2000). Bij kinderen met VUR met een UWI komt koorts vaker voor (Smellie et al, 1981).

In een aantal studies werd een spontaan verdwijnen van VUR gerapporteerd. In een studie verdween in 31-84% van de gevallen VUR (Koff et al, 1998). In een RCT waarin farmacologische en chirurgische behandeling van graad III-IV VUR werd onderzocht, bleek in de farmacologische groep

dat 73% van hen een reductie tot graad II of minder had binnen 10 jaar (Smellie et al, 2001). In een Amerikaanse RCT waarin de effectiviteit van antibiotische profylaxe werd onderzocht bleek sprake van spontaan verdwijnen van VUR in 37,5% (graad I), 12,5% (graad II) en 10,3% (graad III) van de gevallen (Garin et al, 2006).

In een review bestaande uit 11 studies werd gevonden dat 32% van de broertjes en zusjes van kinderen met VUR dit ook hadden. Slechts 2% had VUR graad IV (Hollowell & Greenfield, 2002). In een Australische studie van kinderen met een moeder die bekend is met VUR werd gevonden dat 43% ook VUR had (North et al, 2000).

Conclusies

Niveau 3	<p>Ongeveer een derde van de kinderen met een UWI heeft VUR. In ongeveer de helft van de gevallen is dit bilateraal.</p> <p>C Hansson, 1999; McKerrow, 1984; Tsai, 2004</p> <p>Bij de meeste kinderen verdwijnt VUR spontaan; laaggradige VUR verdwijnt vaker dan hooggradige VUR.</p> <p>B Koff, 1998 C Garin, 2006</p> <p>Bacteriëmie en ernstiger presentaties van UWIs lijken samen te hangen met een ernstiger mate van VUR.</p> <p>C Honkinen, 2000</p> <p>Erfelijke factoren predisponeren tot VUR.</p> <p>C Hollowell, 2002; North, 2000</p>
-----------------	---

3.3.5 Anatomische afwijkingen van de urinewegen

Naast VUR behoren verdubbelingsanomalieën, hydronefrose, megaureter en urethrale obstructie tot de regelmatig voorkomende afwijkingen. Enkele grote Britse patiëntenseries suggereren dat verdubbelingsanomalieën bij 6-7% en hydronefrose bij 2-8% van de kinderen die een UWI hebben gehad, voorkomen (Smellie et al, 1981; McKerrow et al, 1984). In een Zweedse studie werd gerapporteerd dat 70% van de kinderen met verminderde urineafvoer zich presenteerde met een UWI in de eerste twee levensmaanden; meer jongens (10,3%) dan meisjes (2,1%). Meisjes daarentegen hadden meer verdubbelingsanomalieën: 12 versus 5% (Ring & Zobel, 1988). In een Australische studie werden bij 905 neonaten bij wie de verdenking op sepsis bestond, 64 kinderen met een UWI gevonden, van wie er 12 andere afwijkingen dan VUR hadden (Drew & Acton, 1976). In een Chinese studie werden 130.000 normale kinderen in de leeftijd van 6-15 jaar gescreend met een echo; bij 1 op de 500 werd hydronefrose gevonden (Sheih et al, 1989).

Obstructie van de urinewegen is geassocieerd met een frequenter voorkomen van bacteriëmie: 9% bacteriëmie versus een gematchte groep van kinderen zonder bacteriëmie (Honkinen et al, 2000). In een andere studie had 14% van de kinderen die zich met acute pyelonefritis presenteerden afwijkingen van de urinewegen, vergeleken met 3% van de kinderen met een infectie van de lagere urinewegen of met asymptomatische bacteriurie (Pylkkanen et al, 1981).



Conclusies

Niveau 3	Naast VUR behoren verdubbelingsanomalieën, hydronefrose, megaureter en urethrale obstructie tot vaak voorkomende afwijkingen die gevonden worden bij
-----------------	--

	kinderen met een UWI.
C	Drew, 1976; McKerrow, 1984; Sheih, 1989; Smellie, 1981; Ring, 1988
	Kinderen met obstructie van de urinewegen presenteren zich vaker met ernstige ziekte en zij presenteren zich in de vroege kinderjaren.
B	Honkinen, 2000

3.3.6 Disfunctioneel plassen

76% van de meisjes die disfunctioneel plassen, ontwikkelt UWIs en van hen heeft 20% vesico-ureterale reflux. Omgekeerd was er bij 40% van de meisjes met een UWI sprake van disfunctioneel plassen. Bij de helft van degenen die disfunctioneel plassen, was sprake van obstipatie en bij de andere 50% van blaasinstabiliteit of van te weinig keren per dag plassen. Disfunctioneel plassen was geassocieerd met een langzamer verdwijnen van VUR (Snodgrass, 1991).

Conclusie

Niveau 3	Disfunctioneel plassen is een risicofactor voor het krijgen van UWIs en draagt bij aan een langzamer verdwijnen van VUR.
B	Snodgrass, 1991

3.3.7 Defecten van het nierparenchym

Defecten van het nierparenchym

Eén van de bekendste complicaties van een UWI op de lange termijn is het ontstaan van littekens in de nieren die op lange termijn eventueel oorzaak zijn van het ontstaan van hypertensie. Een dwarsdoorsnedeonderzoek onder Britse kinderen liet zien dat 4,7% van de meisjes en 4,3% van de jongens die zich met een eerste UWI presenteerden, met een DMSA-scan aangetoonde defecten van het nierparenchym hadden. Logistische regressie wees uit dat er geen onafhankelijke relatie was tussen defecten van het nierparenchym en leeftijd of sekse. Op basis van deze studie kan voor een populatie worden berekend dat 0,53% van de meisjes en 0,16% van de jongens defecten van het nierparenchym ontwikkelt (Coulthard et al, 1997). Op grond van een Zweeds onderzoek zouden deze cijfers 0,18% en 0,11% zijn voor meisjes respectievelijk jongens (Bremberg & Edstrom, 2001). Volgens een systematische review gebaseerd op prospectieve studies was er bij 5-15% sprake van defecten van het nierparenchym (Dick & Feldman, 1996).

Uit een overzichtartikel gebaseerd op vier studies blijkt dat tot 30% van de kinderen met VUR nierschade *in utero* opliep (Craig et al, 2000). In een andere studie werd bij 14% van de neonaten aangeboren nierdysplasie aangetoond (Ylinen et al, 2003).

Risicofactoren

In een internationale studie van kinderen met een UWI die met koorts gepaard ging, werden diverse mogelijke risicofactoren onderzocht door acute en latere DMSA-scans met elkaar te vergelijken.

Latere DMSA-scans die defecten van het nierparenchym lieten zien, betroffen:

- 73% van degenen met een recidiverende UWI (tegenover 56% met een eerste UWI)
- 72% met VUR (61% indien mild; 77% indien ernstig) tegenover 52% zonder VUR
- 86% als het infecterende micro-organisme *niet E. coli* is

In aanwezigheid van VUR kwamen defecten van het nierparenchym vaker voor bij jongens en kinderen van 1 jaar en ouder. Bij afwezigheid van VUR was een recidiverende UWI de enige significante factor, althans voor meisjes. Omdat een recidiverende UWI bij jongens tamelijk zeldzaam is, kan dit de resultaten hebben beïnvloed (Orellana et al, 2004).



Littekens in de nieren en VUR

In een systematische review werd gerapporteerd dat VUR een zwakke (een tweemaal zo groot risico) indicator van het risico op defecten van het nierparenchym is bij patiënten die in een ziekenhuis werden opgenomen (Gordon et al, 2003). Een studie van kinderen jonger dan 1 jaar, bij wie defecten van het nierparenchym nog weinig voorkomen, liet zien dat de aanwezigheid van VUR de kans op defecten van het nierparenchym verhoogde met een factor 4, van 4 naar 16% (Moorthy et al, 2005). Een in Schotland uitgevoerde studie liet daarentegen zien dat VUR de enige meest belangrijke factor is om meisjes onder 1 jaar die risico op progressieve nierschade lopen, te identificeren (Merrick et al 1995a; Merrick et al, 1995b). In een meta-analyse van 23 studies (N=2106) werd de aanwezigheid van VUR gevonden als risicofactor voor nierlittekens (OR=2,8 voor kinderen en 3,7 voor nierunits). Er werd ook gekeken naar verschillen tussen geografische gebieden, maar er werden geen significante verschillen gevonden (Faust, 2009).

Defecten van het nierparenchym en de ernst van VUR

De meeste studies wijzen op een samenhang tussen defecten van het nierparenchym en ernst van vesico-ureterale reflux. In de meeste studies werden drie categorieën voor VUR gebruikt: 5-29% met milde VUR had defecten van het nierparenchym, 28-50% met matige VUR en 42-100% met ernstige VUR (Jodal, 1987; McLachlan et al, 1975; Shah et al, 1978; Bisset et al, 1987; Jacobson et al, 1992).

Littekens in de nieren en andere afwijkingen van de urinewegen

Een derde van degenen met defecten van het nierparenchym betreft kinderen met verdubbelingsanomalieën; omgekeerd heeft een derde van de kinderen met verdubbelingsanomalieën defecten van het nierparenchym (Bisset et al, 1987).

Effect van vertraagde behandeling op mate van littekenvorming in de nieren

In een patiënt-controle onderzoek bij kinderen met VUR werden verschillen gevonden in de ernst van de defecten van het nierparenchym: OR=14,1 (95% BI: 1,6 – 120,9 voor iedere significante vertraging versus geen vertraging en OR=2,8 (95% BI: 0,8 – 9,2) voor een vertraging van meer dan 6 maanden versus minder vertraging (Jakobsson et al, 1999). Een prospectief cohortonderzoek bij kinderen met een eerste UWI toonde aan dat vertraging in behandeling het risico op vroege nierdefecten significant verhoogde. Echter het percentage kinderen met littekenvorming in de nieren na 5-26 maanden verschilde niet significant tussen kinderen die vroeg of later behandeld werden (Doganis et al, 2007).

Krijgen kinderen zonder VUR littekens in de nieren?

Een patiëntenserie uit Zweden die betrekking heeft op kinderen tot de leeftijd van 10 jaar met een zekere geschiedenis van UWIs, laat bij 5% van de kinderen die geen aantoonbare VUR hebben defecten van het nierparenchym zien (Jodal, 1987).

Recidiverende UWIs

In een Australische cohortstudie van kinderen onder de 5 jaar (Panaretto et al, 1999) waren recidiverende UWIs significant geassocieerd met defecten van het nierparenchym die werden gezien bij de eerste UWIs ($\chi^2=4,6$; $p<0,05$), met de mate van DMSA-afwijkingen bij aanvang van de studie ($\chi^2=12,3$; $p<0,01$), DMSA-afwijkingen na een jaar ($\chi^2=11,5$; $p<0,001$) en defecten van het nierparenchym na een jaar ($\chi^2=10,1$; $p<0,001$). In een patiëntenserie had 55% van de kinderen van 5 jaar en ouder met een geschiedenis van recidiverende UWIs abnormale DMSA-scans tegenover 15% zonder een geschiedenis van recidiverende UWIs (Clarke et al, 1996). In een andere patiëntenserie had 9% van de kinderen die eerder een acute pyelonefritis hadden doorgemaakt, defecten van het nierparenchym. Bij kinderen die dit vier keer of vaker hadden doorgemaakt, had 58% defecten van het nierparenchym (Jodal, 1987).



Littekens in de nieren en overerving

Bij broertjes en zusjes van kinderen met VUR komt vaker VUR voor, en des te vaker als het om tweelingen gaat. VUR is aanwezig bij een derde van de broertjes en zusjes, en bij één op de tien van hen gaat dit gepaard met defecten van het nierparenchym. Ongeveer de helft van hen is bekend met UWIs (Hollowell & Greenfield, 2002).

Progressieve littekenvorming in de nieren

In een Britse studie werd een groep kinderen in de leeftijd van 3-4 jaar werden gediagnosticeerd gedurende 2-11 jaar gevolgd. Van de kinderen die 3 jaar oud waren bij presentatie bleek 1,4% nieuwe defecten van het nierparenchym te hebben ontwikkeld. Van de kinderen die 4 jaar oud waren ontwikkelde er geen enkel kind nieuwe defecten van het nierparenchym (Vernon et al, 1997). Kinderen die meededen aan een RCT waarin farmacologische en chirurgische behandeling werden onderzocht, werden gedurende 10 jaar gevolgd. Binnen 5 jaar ontwikkelde 10% nieuwe defecten van het nierparenchym. Tussen 5 en 10 jaar was dit nog maar 1%. De ontwikkeling van nieuwe defecten van het nierparenchym gebeurde vooral bij kinderen jonger dan 5 jaar en bij degenen met VUR graad IV (Olbing et al, 2003).

In een Zweedse studie had 36% van de kinderen die intensief waren gevolgd bij initiële urografie, defecten van het nierparenchym. Bij de laatste urografie na de puberteit of nog later bleek 48% defecten van het nierparenchym te hebben. De mediane leeftijd was 9,9 jaar. Bij meer dan de helft van degenen met defecten van het nierparenchym was sprake van nieuwe defecten of verergering van bestaande defecten (Martinell et al, 2000).

In een andere studie werd waargenomen dat 91% van de kinderen die nieuwe of progressieve defecten van het nierparenchym ontwikkelden, VUR had, in het bijzonder ernstiger VUR (Smellie et al, 1985).

Conclusies

Niveau 3	<p>Ongeveer 5% van de kinderen die zich met een UWI presenteert blijkt op grond van beeldvormend onderzoek defecten van het nierparenchym te hebben. Onderzoek onder de bevolking laat zien dat bij meisjes vaker van reflux nefropathie sprake is.</p> <p>C Bremberg, 2001; Coulthard, 1997</p> <p>Littekens in de nieren komen vaker voor bij kinderen met vesico-ureterale reflux, in het bijzonder de ernstiger vormen ervan.</p> <p>C Bisset, 1987; Jacobson, 1992; Jodal, 1987; McLachlan, 1975; Shah, 1978</p> <p>In het algemeen neemt het risico op het ontwikkelen van nieuwe littekens in de nieren af naarmate kinderen ouder worden.</p> <p>B Olbing, 2003</p>
-----------------	--

3.3.8 Langetermijncomplicaties

Hypertensie

Onder de algemeen pediatrie populatie is de incidentie van hypertensie minder dan 2%. In een review van 8 studies bleek bij 0-13% van de kinderen met de diagnose VUR die 1,5-19 jaar werden gevolgd, hypertensie voor te komen (Shanon & Feldman, 1990).

In een systematische review van 4 studies ontwikkelden van de mensen met reflux nefropathie die jonger dan 20 jaar waren 5-28% hypertensie; bij degenen die ouder dan 20 jaar waren, was dit 6-

25%. In drie van de vier studies was er geen verschil in risico op hypertensie tussen degenen met en zonder defecten van het nierparenchym (Wong, 2005).

In een retrospectieve cohortstudie werd geen verschil in de gemiddelde bloeddruk gemeten bij patiënten die 16-26 jaar na een eerste UWI werden gevolgd (Wennerstrom et al, 2001). De resultaten van een andere retrospectieve cohortstudie suggereren dat alleen diegenen met ernstige defecten van het nierparenchym een verhoogd risico op hypertensie hebben (Martinell et al, 1996). In twee cohortstudies werd de relatie tussen hypertensie en littekens in de nieren onderzocht. De eerste studie liet zien dat hypertensie alleen voorkwam bij kinderen met littekens in de nieren of andere nierproblematiek (Smellie et al, 1981). De tweede studie over kinderen die een UWI hadden gehad en VUR liet zien dat hypertensie bij kinderen en volwassenen nagenoeg alleen voorkwam bij degenen die littekens in de nieren hadden (Smellie et al, 1998).

Een longitudinale studie met gematchte controles liet zien dat hypertensie was geassocieerd met ernstige littekens in de nieren (Nakajima et al, 1990).

Een in de Verenigde Staten uitgevoerde studie onder patiënten met voortgeschreden nierziekte die bij een regionaal centrum onder behandeling waren, wees uit dat slechts 4% van de kinderen wier hypertensie werd behandeld, een diagnose van reflux nefropathie hadden; niemand had ernstige vesico-ureterale reflux. Kinderen onder de 15 jaar hadden vooral renale hypertensie, maar oudere adolescenten hadden eerder essentiële hypertensie (Vallee et al, 1999).

Conclusie

Niveau 3	Hypertensie is mogelijk geassocieerd met UWIs in de kinderjaren, maar het risico is waarschijnlijk klein en geldt met name bij ernstige of bilaterale littekenvorming in de nieren.
	C Martinell, 1996; Nakajima, 1990; Shanon, 1990

3.3.9 Nierinsufficiëntie

Over het risico op nierfalen als gevolg van reflux nefropathie/pyelonefritische littekens is door diverse nierregisters gepubliceerd. De schattingen lopen uiteen van 0,5% tot 15% (NICE-richtlijn). Deze verschillen houden waarschijnlijk vooral verband met uiteenlopende diagnostische praktijken. In de registers van Australië en Nieuw-Zeeland is een aparte categorie voor nierdysplasie opgenomen. Deze registers leveren daarom wellicht een betrouwbare schatting op, namelijk ongeveer 4%.

In een studie van 20 patiënten met littekens in de nieren of nierfalen die 27 jaar lang waren gevolgd, hadden allen een significant lagere glomerulaire filtratiesnelheid en hogere diastolische bloeddruk dan 12 gezonde op leeftijd gematchte controles. Er was geen correlatie tussen recidiverende UWIs en nierschade, maar kinderen met uitgebreide nierschade hadden de hoogste frequentie van nierfalen op de leeftijd van 30-40 jaar (Jacobson et al, 1989). In een andere studie bij meisjes die hun eerste bewezen acute pyelonefritis doormaakten voor zij de leeftijd van 3 jaar hadden bereikt, bleek de glomerulaire filtratie snelheid lager dan bij een controlegroep. Als ze dit doormaakten na de leeftijd van 3 jaar was er geen verschil met de controlegroep (Berg & Johansson, 1983). In een studie van patiënten die niet bilateraal littekens in de nieren hadden, bleef de glomerulaire filtratiesnelheid tijdens een follow-up van 16-26 jaar onveranderd (Wennerstrom et al, 2000). In Italië wordt een register van kinderen met chronisch en met eindstadium nierfalen bijgehouden. Hieruit komt naar voren dat bij jongens ernstige VUR is geassocieerd met chronisch nierfalen, en doorgaans bilateraal is. VUR is de voornaamste oorzaak van chronisch nierfalen bij kinderen, zij het niet van eindstadium nierfalen (Marra et al, 2004). Een andere studie suggereert dat bij jongens en meisjes eindstadium nierfalen in dezelfde mate wordt veroorzaakt door UWIs (Stewart & Hodson, 1995). In het Zweedse register werd tussen 1986 en 1994 geen enkel kind met eindstadium nierfalen als gevolg van pyelonefritische littekens /reflux nefropathie geregistreerd (Esbjorner et al, 1997). In een Amerikaanse studie van kinderen die in een regionaal centrum voor nierziekten onder behandeling



waren had 5% van hen de diagnose reflux nefropathie, terwijl 9% van de kinderen met eindstadium nierfalen deze diagnose had. Allen hadden VUR graad III of hoger en bilateraal (Vallee et al, 1999). Aangeboren nierdysplasie zou de belangrijkste oorzaak zijn van eindstadium nierfalen; bestudering van de nieren van kinderen bij wie deze operatief werden verwijderd bracht dysplasie aan het licht bij 63% van de jongens en bij geen enkel meisje (Ransley & Ridson, 1978).

Conclusie

Niveau 3	UWIs in de kinderjaren lijken mogelijk geassocieerd te zijn met een wat groter risico op nierfalen in de jeugd of als jongvolwassene.
	C Jacobson, 1989; Marra, 2004; Vallee, 1999
	Aangeboren nierdysplasie lijkt met name bij jongens een oorzaak te zijn van significante nierproblematiek.
	C Ransley, 1978

3.4 Referenties

- Ataei N, Madani A, Esfahani ST, *et al.* Screening for vesicoureteral reflux and renal scars in siblings of children with known reflux. *Pediatric Nephrology* 2004;19(10):1127–31.
- Becker GJ. Reflux nephropathy: the glomerular lesion and progression of renal failure. *Pediatric Nephrology* 1993;7(4):365–9.
- Berg UB and Johansson SB. Age as a main determinant of renal functional damage in urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 1983;58(12):963–9.
- Bisset GS III, Strife JL and Dunbar JS. Urography and voiding cystourethrography: findings in girls with urinary tract infection. *American Journal of Roentgenology* 1987;148(3):479–82.
- Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, *et al.* Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatrics International* 2004;46(1):21–5.
- Bremberg SG and Edstrom S. Outcome assessment of routine medical practice in handling child urinary tract infections: estimation of renal scar incidence. *Ambulatory Child Health* 2001;7(3/4):149–55.
- Chambers T. An essay on the consequences of childhood urinary tract infection. *Pediatric Nephrology* 1998;11(2):178–9.
- Clarke SE, Smellie JM, Prescod N, *et al.* Technetium-99m-DMSA studies in pediatric urinary infection. *Journal of Nuclear Medicine* 1996;37(5):823–8.
- Coulthard MG, Lambert HJ and Keir MJ. Occurrence of renal scars in children after their first referral for urinary tract infection. *British Medical Journal* 1997;315(7113):918–19.
- Craig C. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:309–13.
- Craig JC, Irwig LM, Knight JF, Roy LP. Does treatment of vesicoureteric reflux in childhood prevent end-stage renal disease attributable to reflux nephropathy? *Pediatrics* 2000;105(6):1236–41.
- Craig JC, Knight JF, Sureshkumar P, *et al.* Effect of circumcision on incidence of urinary tract infection in preschool boys. *Journal of Pediatrics* 1996;128(1):23–7.
- Deshpande PV and Verrier Jones K. An audit of RCP guidelines on DMSA scanning after urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 2001;84(4):324–7.
- Dick PT and Feldman W. Routine diagnostic imaging for childhood urinary tract infections: a systematic overview. *Journal of Pediatrics* 1996;128(1):15–22.
- Doganis D., Sifas K., Mavrikou M., *et al.* Does early treatment of urinary tract infection prevent renal damage? *Pediatrics* 2007;120(4):e922–8.
- Drew JH and Acton CM. Radiological findings in newborn infants with urinary infection. *Archives of Disease in Childhood* 1976;51(8):628–30.
- Esbjorner E, Berg U and Hansson S. Epidemiology of chronic renal failure in children: a report from Sweden 1986–1994. Swedish Pediatric Nephrology Association. *Pediatric Nephrology* 1997;11(4):438–42.

- Falcao MC, Leone CR, D'Andrea RA, *et al.* Urinary tract infection in full-term newborn infants: risk factor analysis. *Revista do Hospital das Clinicas* 2000;55(1):9–16.
- Faust WC, Diaz M and Pohl HG. Incidence of post-pyelonephritic renal scarring: a meta-analysis of the dimercapto-succinic acid literature. *Journal of Urology* 2009;181(1):290–7.
- Garin EH, Olavarria F, Garcia N, V, *et al.* Clinical significance of primary vesicoureteral reflux and urinary antibiotic prophylaxis after acute pyelonephritis: a multicenter, randomized, controlled study. *Pediatrics* 2006;117(3):626–32.
- Ginsburg CM and McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982;69(4):409–12.
- Go JMR, Cocjin A and Dee-Chan R. Jaundice as an early diagnostic sign of urinary tract infection in infants less than 8 weeks of age. *Santo Tomas Journal of Medicine* 2005;52(4):131–9.
- Gordon I, Barkovics M, Pindoria S, *et al.* Primary vesicoureteric reflux as a predictor of renal damage in children hospitalized with urinary tract infection: A systematic review and meta-analysis. *Journal of the American Society of Nephrology* 2003;14(3):739–44.
- Hansen A, Hansen B and Dahm TL. Urinary tract infection, day wetting and other voiding symptoms in seven-to eight-year-old Danish children. *Acta Paediatrica* 1997;86(12):1345–9.
- Hansson S, Bollgren I, Esbjorner E, *et al.* Urinary tract infections in children below two years of age: A quality assurance project in Sweden. *Acta Paediatrica* 1999;88(3):270–4.
- Hellstrom A, Hanson E, Hansson S, *et al.* Association between urinary symptoms at 7 years old and previous urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 1991;66(2):232–4.
- Herzog LW. Urinary tract infections and circumcision: a case-control study. *American Journal of Diseases of Children* 1989;143(3):348–50.
- Heycock GB. Investigation of urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 1986;61:1155–8.
- Hinchliffe SA, Chan YF, Jones H, *et al.* Renal hypoplasia and postnatally acquired cortical loss in children with vesicoureteral reflux. *Pediatric Nephrology* 1992;6(5):439–44.
- Hiraoka M, Tsukahara H, Ohshima Y, *et al.* Meatus tightly covered by the prepuce is associated with urinary infection. *Pediatrics International* 2002;44(6):658–62.
- Hoberman A and Wald ER. Urinary tract infections in young febrile children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1997;16(1):11–17.
- Hodson CJ and Edwards D. Chronic pyelonephritis and vesicoureteric reflux. *Clinical Radiology* 1960;11:219–31.
- Hoi LV, Sarol JN Jr, Uriarte RD, *et al.* *Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health* 2000;31(Suppl 1):162–6.
- Hollowell JG and Greenfield SP. Screening siblings for vesicoureteral reflux. *Journal of Urology* 2002;168(5):2138–41.
- Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, *et al.* Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(7):630–4.
- Jakobsson B, Jakobsson SH, Hjalmas K. Vesico-ureteric reflux and other risk factors for renal damage: identification of high and low risk children. *Acta Paediatr Suppl.* 1999;431:31–9).
- Jakobsson B, Esbjorner E and Hansson S. Minimum incidence and diagnostic rate of first urinary tract infection. *Pediatrics* 1999;104(2 part 1):222–6.
- Jakobsson B, Soderlundh S and Berg U. Diagnostic significance of 99mTc-dimercaptosuccinic acid (DMSA) scintigraphy in urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 1992;67(11):1338–42.
- Jacobson SH, Eklof O, Lins LE, *et al.* Long-term prognosis of post-infectious renal scarring in relation to radiological findings in childhood – a 27-year follow-up. *Pediatric Nephrology* 1992;6(1):19–24.
- Jacobson SH, Eklof O, Eriksson CG, *et al.* Development of hypertension and uraemia after pyelonephritis in childhood: 27 year follow up. *British Medical Journal* 1989;299(6701):703–6.
- Jerkins GR and Noe HN. Familial vesicoureteral reflux: a prospective study. *Journal of Urology* 1982;128(4):774–8.
- Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infectious Disease Clinics of North America* 1987;1(4):713–29.
- Kass EH. Pyelonephritis and bacteriuria. A major problem in preventive medicine. *Annals of Internal Medicine* 1962;56(1):46–53.
- Koff SA, Wagner TT and Jayanthi VR. The relationship among dysfunctional elimination syndromes, primary vesicoureteral reflux and urinary tract infections in children. *Journal of Urology* 1998;160(3 Pt 2):1019–22.

- Kunin CM, Southall I and Paquin AJ. Epidemiology of urinary tract infections. A pilot study of 3057 school children. *New England Journal of Medicine* 1960;27(263):817–23.
- Lenhardt R, Negishi C, Sessler DI, *et al.* The effects of physical treatment on induced fever in humans. *American Journal of Medicine* 1999;106:550–5.
- Marild S, Hansson S, Jodal U, *et al.* Protective effect of breastfeeding against urinary tract infection. *Acta Paediatrica* 2004;93(2):164–8.
- Marra G, Opezzo C, Ardissino G, *et al.* Severe vesicoureteral reflux and chronic renal failure: a condition peculiar to male gender? Data from the Italkid Project. *Journal of Pediatrics* 2004;144(5):677–81.
- Martinell J, Hansson S, Claesson I, *et al.* Detection of urographic scars in girls with pyelonephritis followed for 13–38 years. *Pediatric Nephrology* 2000;14(10):1006–10.
- Martinell J, Lidin-Janson G, Jagenburg R, *et al.* Girls prone to urinary infections followed into adulthood. Indices of renal disease. *Pediatric Nephrology* 1996;10(2):139–42.
- McKerrow W, Vidson-Lamb N and Jones PF. Urinary tract infection in children. *British Medical Journal* 1984;289(6440):299–303.
- McLachlan MS, Meller ST, Verrier-Jones ER, *et al.* Urinary tract infection in schoolgirls with covert bacteriuria. *Archives of Disease in Childhood* 1975;50(4):253–8.
- Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, *et al.* Long-term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 1: Reflux. *Archives of Disease in Childhood* 1995;72(5):388–92.
- Merrick MV, Notghi A, Chalmers N, *et al.* Long-term follow up to determine the prognostic value of imaging after urinary tract infections. Part 2: Scarring. *Archives of Disease in Childhood* 1995;72(5):393–6.
- Mingin GC, Hinds A, Nguyen HT, *et al.* Children with a febrile urinary tract infection and a negative radiologic workup: factors predictive of recurrence. *Urology* 2004;63(3):562–5.
- Moorthy I, Easty M, McHugh K, *et al.* The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90(7):733–6.
- Nakajima S, Suzuki H, Kageyama Y, *et al.* Interrelationships among the renin-angiotensin system, sympathetic nervous system and atrial natriuretic peptide in end-stage renal failure. *Nippon Jinzo Gakkai Shi* 1990;32(3):305–11.
- North RA, Taylor RS and Gunn TR. Pregnancy outcome in women with reflux nephropathy and the inheritance of vesico-ureteric reflux. *Australian & New Zealand Journal of Obstetrics & Gynaecology*. 2000;40(3):280–5.
- Nuutinen M, Huttunen N-P and Uhari M. Type of nappy and nursing habits in acquiring acute urinary tract infection. *Acta Paediatrica* 1996;85(9):1039–41.
- Olbing H, Smellie JM, Jodal U, *et al.* New renal scars in children with severe VUR: a 10-year study of randomized treatment. *Pediatric Nephrology* 2003;18(11):1128–31.
- Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, *et al.* Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatric Nephrology* 2004;19(10):1122–6.
- Panaretto KS, Craig JC, Knight JF, *et al.* Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1999;35(5):454–9.
- Pylkkanen J, Vilska J and Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury *Acta Paediatrica Scandinavica* 1981;70(6):879–83.
- Ransley PG and Ridson RA. Reflux and renal scarring. *British Journal of Radiology* 1978;S14:1–35.
- Ridson RA, Yeung CK and Ransley PG. Reflux nephropathy in children submitted to unilateral nephrectomy: a clinicopathological study. *Clinical Nephrology* 1993;40(6):308–14.
- Ridson RA. The small scarred kidney of childhood. A congenital or an acquired lesion? *Pediatric Nephrology* 1987;1:632–7.
- Ring E and Zobel G. Urinary infection and malformations of urinary tract in infancy. *Archives of Disease in Childhood*. 1988;63(7):818–20.
- RIVM. Nationaal Kompas Volksgezondheid. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu. <http://www.nationaalkompas.nl/>
- Rushton HG, Majd M, Jantausch B, *et al.* Renal scarring following reflux and nonreflux pyelonephritis in children: evaluation with 99mtechnetium-dimercaptosuccinic acid scintigraphy. [erratum appears in *J Urol* 1992;148(3):898]. *Journal of Urology* 1992;147(5):1327–32.
- Schoen EJ, Colby CJ and Ray GT. Newborn circumcision decreases incidence and costs of urinary tract infections during the first year of life. *Pediatrics* 2000;105(4 Pt 1):789–93.

- Shah KJ, Robins DG and White RH. Renal scarring and vesicoureteric reflux. *Archives of Disease in Childhood*.1978;53(3):210–17.
- Shaikh N, Morone NE, Bost JE, *et al*. Prevalence of urinary tract infection in childhood: a meta-analysis. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 2008;27(4):302–8.
- Shanon A and Feldman W. Methodologic limitations in the literature on vesicoureteral reflux: a critical review. *Journal of Pediatrics* 1990;117(2 Pt 1):171–8.
- Shaw KN, Gorelick M, McGowan KL, *et al*. Prevalence of urinary tract infection in febrile young children in the emergency department. *Pediatrics* 1998;102(2):e16.
- Sheih CP, Liu MB, Hung CS, *et al*. Renal abnormalities in schoolchildren. *Pediatrics* 1989;84(6):1086–90.
- Singh-Grewal D, Macdessi J and Craig J. Circumcision for the prevention of urinary tract infection in boys: A systematic review of randomised trials and observational studies. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90(8):853–8.
- Smellie JM, Barratt TM, Chantler C, *et al*. Medical versus surgical treatment in children with severe bilateral vesicoureteric reflux and bilateral nephropathy: A randomised trial. *Lancet* 2001;357(9265):1329–33.
- Smellie JM, Prescod NP, Shaw PJ, *et al*. Childhood reflux and urinary infection: a follow-up of 10–41 years in 226 adults. *Pediatric Nephrology* 1998;12(9):727–36.
- Smellie JM, Ransley PG, Normand IC, *et al*. Development of new renal scars: a collaborative study. *British Medical Journal* 1985;290(6486):1957–60.
- Smellie JM, Normand IC and Katz G. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney International* 1981;20(6):717–22.
- Smellie JM, Hodson CJ and Edwards D. Clinical and radiological features of urinary tract infection in childhood. *British Medical Journal* 1964;2:1222–6.
- Snodgrass W. Relationship of voiding dysfunction to urinary tract infection and vesicoureteral reflux in children. *Urology* 1991;38(4):341–4.
- Stewart JH and Hodson EM. Age-related differences in susceptibility of males and females to end-stage reflux nephropathy. *Clinical Nephrology* 1995;43(3):165–8.
- To T, Agha M, Dick PT, *et al*. Cohort study on circumcision of newborn boys and subsequent risk of urinary-tract infection. *Lancet* 1998;352(9143):1813–16.
- Tsai YC, Hsu CY, Lin GJ, *et al*. Vesicoureteral reflux in hospitalized children with urinary tract infection: The clinical value of pelvic ectasia on renal ultrasound, inflammatory responses and demographic data. *Chang Gung Medical Journal* 2004;27(6):436–42.
- Vallee JP, Vallee MP, Greenfield SP, *et al*. Contemporary incidence of morbidity related to vesicoureteral reflux. *Urology* 1999;53(4):812–15.
- Vernon SJ, Coulthard MG, Lambert HJ, *et al*. New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study. *British Medical Journal* 1997;315(7113):905–8.
- Verrier-Jones K, Hockley B, Scrivener R and Pollock JI. *Diagnosis and Management of Urinary Tract Infections in Children under Two Years: Assessment of Practice Against Published Guidelines*. London: Royal College of Paediatrics and Child Health; 2001.
- Weiss R, Duckett J and Spitzer A. Results of a randomized clinical trial of medical versus surgical management of infants and children with grades III and IV primary vesicoureteral reflux (United States). *Journal of Urology* 1992;148:(5 Pt 2)1667–73.
- Wennerstrom M, Hansson S, Hedner T, *et al*. Ambulatory blood pressure 16–26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Journal of Hypertension* 2000;18(4):485–91.
- Wennerstrom M, Hansson S, Jodal U, *et al*. Renal function 16 to 26 years after the first urinary tract infection in childhood. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2000;154(4):339–45.
- Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, *et al*. Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica Scandinavica – Supplement* 1974;252:1–20.
- Wiswell TE and Geschke DW. Risks from circumcision during the first month of life compared with those for uncircumcised boys. *Pediatrics* 1989;83(6):1011–15.
- Wiswell TE, Smith FR and Bass JW. Decreased incidence of urinary tract infections in circumcised male infants. *Pediatrics* 1985;75(5):901–3.
- Wong S-N. Does hypertension develop after reflux nephropathy in childhood? A critical review of the recent English literature. *Hong Kong Journal of Nephrology* 2005;7(1):3–8.

- Yeung CK, Godley ML, Dhillon HK, *et al.* The characteristics of primary vesico-ureteric reflux in male and female infants with prenatal hydronephrosis. *British Journal of Urology* 1997;80(2):319–27.
- Ylinen E, Ala-Houhala M and Wikstrom S. Risk of renal scarring in vesicoureteral reflux detected either antenatally or during the neonatal period. *Urology* 2003;61(6):1238–42.
- Zorc JJ, Levine DA, Platt SL, *et al.* Clinical and demographic factors associated with urinary tract infection in young febrile infants. *Pediatrics* 2005;116(3):644–8.

4 Diagnose

4.1 Inleiding

Het doel van dit hoofdstuk is te beschrijven wanneer en op welke wijze de diagnose UWI bij kinderen moet worden overwogen en hoe deze diagnose bevestigd moet worden. Dit vereist dat men zich rekenschap geeft van de symptomen, kennis heeft van de wijze waarop een relevante anamnese en lichamelijk onderzoek wordt verricht, van de wijze waarop de urine wordt verzameld, hoe deze wordt getest en de resultaten van de tests worden geïnterpreteerd en hoe acute pyelonefritis kan worden onderscheiden van cystitis/infectie lagere urinewegen.

Het stellen van een juiste diagnose is belangrijk om een goede behandeling in te zetten, de benodigde onderzoeken aan te vragen en korte en langetermijnmorbiditeit in verband met UWIs te verminderen.



4.2 Achtergrond

De meeste kinderen met een eerste UWI presenteren zich bij de huisarts of een afdeling spoedeisende hulp. De klinische presentatie kan worden beïnvloed door diverse factoren zoals de leeftijd van het kind, de anatomische locatie van de infectie in de urinewegen, de verbale vaardigheden van het kind en de mate van zindelijkheid. Bij de zuigelingen en kleine kinderen is een met koorts gepaarde gaande presentatie met of zonder systemische symptomen de regel en zijn klachten die direct wijzen op betrokkenheid van de urinewegen zeldzaam. Bij de meeste oudere kinderen gaat het doorgaans wel om symptomen met betrekking tot de urinewegen die wijzen op acute pyelonefritis of cystitis. De presentatie kan omvatten: een septische pasgeborene, een kind met koorts, brakend en met pijn in de lendenen of een tiener met pijn boven het schaambeen, pijnlijke mictie en veelvuldig plassend.

Naast het stellen van de diagnose UWI is het noodzakelijk na te gaan of het kind cystitis of acute pyelonefritis heeft. In de praktijk moet het onderscheid tussen een infectie van de lagere en van de hogere urinewegen bij kleine kinderen op klinische gronden – aan- of afwezigheid van specifieke symptomen, tekenen van systemische ziekte en in het bijzonder koorts – gemaakt worden.

De diagnose kan bevestigd worden door een adequaat urinemonster te nemen dat op de juiste wijze wordt getest.

Aanbeveling

De arts dient zich er bij de anamnese en het lichamelijk onderzoek van bewust te zijn dat de eerste UWI in de eerste drie maanden na de geboorte vaker bij jongens dan bij meisjes voorkomt. Na de eerste zes maanden na de geboorte komt een UWI vaker bij meisjes dan bij jongens.

4.3 Symptomen en signalen

Vraag: welke symptomen en signalen kunnen aanleiding zijn voor het vermoeden van een UWI?

In onderstaande tekst wordt de wetenschappelijke literatuur kort besproken. Er werden 13 studies, waarvan 12 patiëntenseries en 1 RCT, gevonden waarin over symptomen en signalen die op een UWI kunnen wijzen, werd gerapporteerd. Tien studies betreffen de tweede lijn, drie studies de eerste lijn. De in 11 studies gevonden symptomen en signalen zijn in tabel 4.1 samengevat. De overige twee studies worden in het navolgende kort toegelicht.

Tabel 4.1 Samenvatting van studies over symptomen en signalen die kunnen wijzen op een UWI bij kinderen

Studie	Craig (1998)	Ginsburg (1982)	Burbidge (1984)	Messi (1988)	Smellie (1985)	Honkinen (2000)	Nayir (2001)	Smellie (1981)	Dickinson (1979)	Hallett (1976)	Brooks (1977)
Leeftijd	< 5 jaar	5 dgn-8 mndn	2 wkn-14 jaar	< 14 jaar	2 wkn-12 jaar	1 wk-9,5 jaar	3 mndn-	≤ 12 jaar	≤ 15 jaar	2-12 jaar	< 15 jaar
N	305	100	83	223	120	134	88	744	14	49 ¹	38
Setting	Zieken huis	Zieken huis	Zieken huis	Zieken huis	Zieken huis	Zieken huis	Zieken huis	Zieken huis	Huis arts	Huis arts	Huis arts
Land	Australië	USA	USA	Italië	UK	Finland	Turkije	UK	UK	UK	UK
Symptomen (%)											
Koorts	60	63	48	65	77	92	72	42	—	26	21
Prikkelbaarheid	52	55	—	—	—	60	—	—	—	—	—
Braken	42	36	—	—	—	16	22 ²	—	—	—	—
Anorexia	49	—	—	—	—	—	Zie braken	—	—	—	—
Diarree	21	31	—	—	—	—	—	—	—	—	—
Enuresis	—	—	8	—	—	—	7	38 ³	14	45	24
Pijnlijke mictie	15	—	—	41 ⁴	—	1	34 ⁴	—	43	82	71
Frequent urineren	10	—	—	Zie pijnlijke mictie	—	—	Zie pijnlijke mictie	—	Zie pijnlijke mictie	Zie pijnlijke mictie	—
Buikpijn	13	—	—	—	46 ⁵	7	18	31	21	35	32
Stinkende urine	13	—	—	—	—	—	2	—	—	—	18
Hematurie	7	—	7	10,8	—	—	—	—	7	20	3
Groeistoornis	—	—	—	6,3	—	—	—	—	7	—	—
Malaise	44	—	—	—	—	26	—	—	—	—	—
Onvoldoende lediging	—	38	—	—	—	20	—	—	—	—	—
Obstipatie	—	—	—	—	21	—	—	—	—	—	—

1 alleen jongens; 2 gerapporteerd met diarree; 3 bij kinderen van 5 jaar of ouder (n=355); 4 gerapporteerd met frequent urineren; 5 gerapporteerd met flankpijn

In een Zweedse patiëntenserie (Winberg et al, 1974) bleek het aantal kinderen dat zich met koorts presenteerde voor een symptomatische UWI in een kinder- of vrouwenkliniek af te nemen met de leeftijd; zie tabel 4.2.

Tabel 4.2 Koorts bij symptomatische UWI

Leeftijd	Kinderen die zich met koorts presenteren
<12 maanden	1 79/186 (96%)
1 – <3 jaar	70/96 (73%)
3 – <10 jaar	120/200 (60%)
10 – < 16 jaar	19/41 (46%)

In een Amerikaans dwarsdoorsnedeonderzoek (Hoberman et al, 1993) kwam bij 5,3% van de kinderen met koorts (leeftijd jonger dan 1 jaar) die zich presenteerden bij een Spoedeisende Hulp van een kinderziekenhuis een UWI voor. Een UWI werd vaker gezien bij kinderen met “koorts zonder focus” dan bij kinderen met een vermoedelijke bron van de koorts (34/454 [7,5%] vs 15/429 [3,5%]; p=0,02). Zelfs bij een vermoedelijke bron kan er sprake zijn van een UWI.

Uit een meta-analyse van 12 studies (N=8837) kwam naar voren dat individuele symptomen en signalen op zichzelf onvoldoende accuraat zijn om met zekerheid UWI vast te stellen. De

aanwezigheid van koorts (> 40°C), historie van eerdere UWIs, buikpijn, dysuria, incontinentie, suprapubische gevoeligheid en onbesneden zijn, deden het risico op UWI toenemen met een factor 2 tot 6 (Shaikh et al, 2007).

Conclusies

Niveau 2/3	<p>Beperkt bewijs laat zien dat de meest gebruikelijke symptomen van een UWI bij kinderen, die in de eerste lijn (huisarts) worden gediagnosticeerd, bestaan uit frequent plassen en pijnlijke mictie.</p> <p>Bij kinderen die in de tweede lijn (ziekenhuis) terechtkomen zijn de meest gebruikelijke symptomen en signalen: koorts, prikkelbaarheid, malaise, en gastro-intestinale symptomen. Minder gebruikelijke symptomen en signalen zijn: pijnlijke mictie, frequent plassen, buikpijn, groeistoornis, stinkende urine en hematurie, in bed plassen, problemen met plassen.</p> <p>A2/B Shaikh, 2007 C Brooks, 1977; Burbige, 1984; Craig, 1998; Dickinson, 1979; Ginsburg, 1982; Hallett, 1976; Honkinen, 2000; Messi, 1988; Nayir, 2001; Smellie, 1985; Smellie, 1981;</p>
Niveau 3	<p>Oudere kinderen met een symptomatische UWI presenteren zich minder vaak met koorts.</p>
Niveau 3	<p>C Winberg, 1974</p> <p>Een UWI komt vaker voor bij kinderen met “koorts zonder focus” dan bij degenen bij wie er een duidelijke focus is.</p> <p>C Hoberman et al, 1993</p>

Overige overwegingen

- De meeste studies hebben betrekking op kinderen behandeld in de tweede lijn en zijn niet representatief voor de meeste kinderen die zich met een UWI in de eerstelijnszorg presenteren.
- Een UWI is aannemelijker als er geen duidelijke alternatieve infectiebron is en een alternatieve diagnose ontbreekt.

Aanbevelingen

De volgende symptomen en signalen suggereren de aanwezigheid van een UWI en maken een urinetest noodzakelijk:

Leeftijd		Symptomen en signalen		
		<i>vaak voorkomende</i>	<i>soms voorkomende</i>	<i>weinig voorkomende</i>
< 3 maanden		koorts, braken, lethargie, prikkelbaarheid	weinig voeding, groeistoornis	buikpijn, geelzucht, hematurie, stinkende urine
≥ 3 maanden	Preverbale fase ¹	koorts	buikpijn, braken, weinig voeding, flankpijn	lethargie, prikkelbaarheid, hematurie, stinkende urine, groeistoornis
	Verbale fase ¹	frequent plassen, pijnlijke mictie	buikpijn, flankpijn, disfunctioneel ledigen van de blaas, meer ophouden van de plas	koorts, malaise, braken, hematurie, stinkende urine, troebele urine

¹Preverbale fase: tot de leeftijd dat een kind de klachten niet goed mondeling kan weergeven. Verbale fase: vanaf de leeftijd dat een kind de klachten goed mondeling kan weergeven.

Bij kinderen die zich presenteren met onverklaarde koorts (temperatuur $\geq 38^{\circ}\text{C}$) moet binnen 24 uur een urinemonster worden afgenomen voor een urinetest.

Bij kinderen met een vermoedelijk andere focus voor de koorts, is een urinetest niet nodig, tenzij hun ziektebeloop niet past bij de eerder gestelde waarschijnlijkheidsdiagnose. In dat geval dient een urinetest te worden overwogen.

4.4 Anamnese en lichamelijk onderzoek wanneer de diagnose UWI is bevestigd

In onderstaande aanbeveling zijn die factoren opgenomen die van belang zijn om in kaart te brengen. Deze gegevens kunnen helpen om in te schatten of de patient met een UWI een normaal of hoog risico heeft op onderliggende oorzakelijke factoren voor een recidief UWI en/of nefropathie.

Aanbevelingen

De volgende risicofactoren voor onderliggende pathologie dienen te worden vastgelegd:

Anamnestic:

- geschiedenis van vorige (waarschijnlijke of bevestigde) UWIs
- prenataal gediagnosticeerde afwijkingen van de nier (met name de 20 weken echo)
- familiegeschiedenis van VUR of nieraandoeningen
- episodes van recidiverende koorts zonder focus
- obstipatie
- problemen met het legen van de blaas; o.a persen tijdens het plassen
- slechte urinestraal

Lichamelijk onderzoek:

- bloeddruk
- lengtegroei
- buik: aspect (abnormale welving?), palpatie: colon, blaasmasse of andere buikmasse voelbaar?
- wervelkolom: abnormal sacrale beharing? Lumbale wervelkolom palpatoir gesloten?
- externe genitalia: meatus normale positie?

Bij mannelijke zuigelingen: zorgvuldig letten op klinische verschijnselen van een obstructieve uropathie; zoals onbegrepen onrust en/of buikkrampen, persgedrag tijdens de mictie, zwakke straal.

4.5 Verzamelen van urine

Vraag: welke methode van urine verzamelen is het meest effectief?

In onderstaande tekst wordt de wetenschappelijke literatuur kort besproken.

4.5.1 Vergelijking van clean-catch met suprapubische aspiratie (SPA) urinemonster

In een systematische review van 5 studies van redelijke kwaliteit (Whiting et al, 2006) werd clean-catch (indextest) vergeleken met SPA als referentiestandaard. De leeftijd van de kinderen varieerde van 0-12 jaar. Sensitiviteit varieerde van 75 tot 100% en de specificiteit van 57% tot 100%. Ofschoon er van heterogeniteit sprake was, lagen de uitkomsten van de meeste studies in de linkerbovenhoek van de ROC-curve, hetgeen wijst op een acceptabele diagnostische accuratesse verkregen met clean-catch urinemonsters.

4.5.2 Plaszak monsters

In een systematische review van drie studies van redelijke kwaliteit (Whiting et al, 2006) werden in een studie de resultaten van een kweek en microscopie op basis van plaszakmonsters vergeleken met kathetermonsters voor twee leeftijdsgroepen: een subgroep van kinderen onder de 5 jaar en de hele groep (9 dagen tot 11 jaar oud). In de eerstgenoemde groep waren de sensitiviteit en specificiteit 81 respectievelijk 87%; in de andere leeftijdsgroep 77 respectievelijk 82%. In de twee andere studies werden, op basis van kweek, monsters van een plaszak vergeleken met monsters verkregen via SPA. De sensitiviteit en specificiteit liepen sterk uiteen: 100 versus 50% respectievelijk 89% versus 92%.

4.5.3 Echo-geleide SPA versus conventionele SPA

Echo-geleide SPA impliceert het scannen op aanwezigheid van urine voor het verrichten van een SPA of het scannen tijdens de aspiratie van urine.

In drie RCTs (N=140; N=53; N=66) van goede kwaliteit werd het slagingspercentage van beide interventies vergeleken bij kinderen jonger dan 12 maanden (Chu et al, 2002; Kiernan et al, 1993; Gochman et al, 1991). In alle drie de studies waren de slagingspercentages hoger met echo-geleide SPA: 87 vs. 80% ($p > 0,05$); 96 vs. 60% ($p = 0,003$) en 79 vs. 52% ($p = 0,04$).

In een prospectieve, niet-gerandomiseerde studie met niet-parallele controlegroep was het succespercentage van het verkrijgen van voldoende hoeveelheid urine bij de eerste katheterisatiepoging in de controlegroep 72% (95% BI: 66%–78%) en in de interventiegroep (bedside echo voorafgaand aan katheterisatie) 96% (95% BI: 93%–99%). Dit verschil was significant ($p < 0,001$) (Chen, 2005).

4.5.4 Andere methoden van verzamelen van urine

In een dwarsdoorsnedeonderzoek (N=303) werd bij nog niet zindelijke kinderen jonger dan drie jaar die zich presenteerden bij een kinderziekenhuis, een urineanalyse op basis van clean-catch versus plaszak vergeleken met katheterurine op basis van een kweek waarbij de laatste als referentiestandaard fungeerde (McGillivray et al, 2005). De sensitiviteit van de plaszak-dipslide was meer dan die van de katheter-dipslide: 85% vs. 71% ($p = 0,03$). De specificiteit van plaszak-dipslide was 62%, die van de katheter-dipslide 97% ($p < 0,001$).

Schroeder et al. (2005) vergeleken in een studie (N=1384) bij kinderen jonger dan 93 dagen en met koorts (temperatuur > 38 C) monsters verkregen met een plaszak en met een katheter aan de hand van urineanalyse en urineweek. Leukocytensterase had een hogere sensitiviteit dan nitriet, maar niet verschillend voor katheter en plaszak. Nitriet heeft een hogere specificiteit dan leukocytensterase, maar evenmin verschillend voor katheter en plaszak. Een significant verschil ($p < 0,001$) was er daarentegen voor de specificiteit van leukocytensterase tussen plaszak en katheter: 84% respectievelijk 94%.

Een cluster gerandomiseerd gecontroleerd, niet-geblindeerd onderzoek onderzocht het effect van het wassen van perineum en genitaliën op bacteriële verontreiniging van een midstream urinekweek bij zindelijke kinderen. Het percentage verontreinigde urinekweken in de interventiegroep (wassen van perineum en genitaliën) was 7,8% en in de controlegroep (niet wassen van perineum en genitaliën) 23,9% (RR 0,37; 95% BI: 0,19–0,57). Het percentage positieve urinekweken was 20,6% in de interventiegroep en 36,8% in de controlegroep (RR 0,56; 95% BI: 0,40–0,79) (Vaillancourt, 2007).

Conclusies

Niveau 1	Echo-geleide SPA geeft een grotere slagingskans dan conventionele SPA om urine uit de blaas te verkrijgen.
Niveau 2	Er is beperkt bewijs dat de methoden van verzamelen van urine die het

A2 Chu, 2002; Gochman, 1991; Kiernan, 1993
C Chen, 2005

Niveau 3	<p>diagnostisch meest nauwkeurige monster opleveren clean-catch en SPA zijn. De enige methoden van verzamelen van urine waarvoor voldoende data voor een vergelijking aanwezig waren zijn: clean-catch versus SPA. Tussen beide methoden bestaat met het oog op diagnostische accuratesse een acceptabele mate van overeenstemming.</p> <p>B Whiting, 2006</p>
Niveau 3	<p>Er zijn onvoldoende gegevens voor een conclusie over de waarde van plaszakken voor het verzamelen van urine.</p> <p>C McGillivray, 2005; Schroeder, 2005</p> <p>Het wassen van het perineum en de genitaliën voorafgaande aan de mictie verlaagt het percentage gecontamineerde urinemonsters.</p> <p>B Vaillancourt, 2007</p>

Overige overwegingen

Een positieve urinekweek bevestigt het vermoeden van een mogelijke UWI. Een positieve kweek bepaalt of de ingestelde antibioticakuur wordt gecontinueerd of gestaakt. Een positieve kweek bepaalt ook of er aanvullend (beeldvormend) onderzoek op korte en lange termijn wordt ingezet en/of de patiënt van de 1^{ste} naar de 2^{de} lijn wordt verwezen.

Om niet onnodig patiënten te behandelen en onnodig aanvullend onderzoek in te zetten, is het van belang dat er een zo betrouwbaar mogelijk urinemonster op kweek gezet wordt. De eerste schakel is de afname van urine, de tweede het transport van de urine van de patiënt naar het laboratorium. Met name het afnemen van een betrouwbaar urinemonster voor een urine kweek is bij niet-zindelijke kinderen een uitdaging. De meest tijdrovende, maar minst invasieve methode is het opvangen van de urine middels een zogenaamde clean-catch. Als voorbereiding op het opvangen van de urine zal eerst het genitaal met water gereinigd dienen te worden. Vervolgens wordt de luijer uitgelaten en wacht de ouder/verzorger met een steriel potje in de hand op een spontane plas. Het is daarbij de bedoeling dat het steriele urinepotje in de urinestroom wordt gehouden tijdens de mictie en dat de urine zo "schoon" mogelijk op kweek kan worden gezet.

Meer invasief, maar minder tijdrovend, is een eenmalige katheterisatie. Een diagnostisch probleem is dat in de eerste lijn vaak niet bekwame en/of bevoegde personen aanwezig om een eerste urinemonster middels een eenmalige katheterisatie uit te voeren voor een betrouwbare urinekweek. Voor het afnemen van een betrouwbare urinekweek dient dan de patiënt te worden verwezen naar een bekwame en/of bevoegde persoon in de 2^{de} lijn, uiterlijk binnen 24 uur.

Regionale afspraken om dit logistiek goed te regelen, dienen te worden gemaakt.

In die gevallen waarbij een eenmalige katheterisatie niet lukt, kan een echogeleide blaaspunctie worden verricht.

Het gebruik van een plaszakje ter bevestiging van een UWI wordt door de werkgroep ontraden in verband met het feit dat deze methode veel fout-positieve urinekweken kan opleveren.

Aanbevelingen

Bij niet-zindelijke kinderen dient ter objectivering (uitsluiting) van een mogelijke UWI een urinemonster te worden verkregen middels een clean-catch, een eenmalige katheterisatie of een (echogeleide) blaaspunctie.

Bij zindelijke kinderen kan de urine worden verkregen door een midstream urine op te vangen na het reinigen van de genitalia met water.

Bij een patiënt met verdenking op een UWI wordt een UWI uitgesloten als de urine screening negatief is voor leukocytanesterase en nitriet. Indien één van deze beide positief is, geldt dat een UWI alleen kan worden uitgesloten door een negatieve kweek afkomstig van een betrouwbaar afgenomen urinemonster (dat wil zeggen door clean-catch, eenmalige katheterisatie of een (echogeleide) blaaspunctie).

Daarom kan bij niet-zindelijke kinderen urine via een plaszak verkregen worden ter uitsluiting van een UWI. Bij elke afwijkende screening dient men, voordat men met behandeling start, eerst urine te verkrijgen op de hierboven beschreven betrouwbare wijze (clean-catch, eenmalige katheterisatie of een (echogeleide) blaaspunctie).

4.6 Bewaren van urine

Vraag: hoe moet een urinemonster getransporteerd worden om de betrouwbaarheid ervan te verzekeren?

4.6.1 Tijd

In een Engelse studie is bij kamertemperatuur de toename in de urine van bacteriën die als een contaminant kunnen worden beschouwd, onderzocht als functie van de mate van vertraging van het transport van de urine. Hieruit kwam naar voren dat alle geïsoleerde bacteriën na ongeveer 8 uur exponentieel groeien, maar voor de meeste bacteriën geldt dat dit proces na ongeveer 4 uur begint. (Wheldon & Slack, 1977).

4.6.2 Temperatuur en koeling

In een studie in Costa Rica (De la Cruz et al, 1971) werd het effect van tijd, temperatuur en glucoseconcentratie op de groei van twee initiële populaties, *E. coli* of *P. vulgaris*, in urinemonsters nagegaan. In urine zonder glucose veranderde het oorspronkelijk aantal bacteriën in de loop van de tijd niet of nauwelijks. Bij verschillende temperaturen bleven de populaties *P. vulgaris* onveranderd, *E. coli* nam iets toe. In glucose bevattende urine lieten alle bacteriestammen een reductie van de populatie zien 2 uur na incubatie bij -10 °C; deze afname ging na 4 en 8 uur nog steeds door. Bij kamertemperatuur was er echter sprake van een gestage toename van het aantal bacteriën, dat na 4 uur was opgelopen tot tenminste 10⁵ kolonievormende eenheden. Bij 4 °C trad er vrijwel geen verandering op.

In een Amerikaanse studie (Ryan & Mills, 1963) is nagegaan in hoeverre bacteriën (*E. coli*) zich vermenigvuldigen tijdens koeling. Clean-catch urine van 'normale' mannen en vrouwen werd bewaard bij verschillende temperaturen: 0,5; 5; 10 en 15 °C. Bij 15 °C trad substantiële groei op: binnen 24 uur met 30% en binnen 48 uur was er sprake van een toename met meer dan een factor 3. Bij 5 °C was de bacteriepopulatie het meest stabiel.

Conclusie

Niveau 3	<p>Studies bevestigen dat maatregelen nodig zijn voor het bewaren van urine als een kweek van verse urine niet mogelijk is. Een kweek van urine die niet ouder is dan 4 uur lijkt een juiste indicatie te geven van de aan- of afwezigheid van bacteriën.</p> <p>Als het inzetten van een urine kweek binnen 4 uur niet mogelijk is, geeft gekoeld bewaren van urine bij circa 4 °C geen verandering van bacteriepopulaties teweeg.</p> <p>C Jefferson, 1975; Wheldon, 1977; De la Cruz, 1971; Ryan, 1963</p>
-----------------	--

Aanbeveling

Als een urinekweek nodig is maar deze niet binnen 4 uur na het verzamelen van de urine kan worden ingezet, dient het monster direct te worden gekoeld bij 4 °C. Versturen van urine per post naar een lokaal microbiologisch laboratorium kan om deze reden alleen onder conditie van koeling tot 4 °C geschieden.

4.7 Urinetests

Vraag: welke urinetest is de meest diagnostisch accurate test bij kinderen bij wie het vermoeden van een UWI bestaat?

4.7.1 Dipstick urinetests

In bijgaande tabel (4.3) zijn de resultaten van een systematische review (Whiting et al, 2006) naar de diagnostische accuratesse van dipstick urinetests samengevat. In de tabel zijn geen gepoolde sensitiviteit en specificiteit vermeld. Uit de studie blijkt namelijk dat er sprake is van aanzienlijke heterogeniteit tussen studies.

Tabel 4.3 Accuratesse van dipstick test

Type dipstick test	Aantal studies	Referentietest	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	Opmerkingen
Nitriet dipstick	23	Kweek in 21 studies; in 2 studies combinatie van kweek en microscopie	16,2 – 88,1	75,6 – 100,0	Slechts 2 schattingen van specificiteit < 90%
Leukocytanesterase	14	Kweek in 12 studies; in 2 studies combinatie van kweek en microscopie	37,5 – 100	69,3 – 97,8	
Eiwit	2	Kweek in 1 studie; in 1 studie combinatie van kweek en microscopie	8,1 – 53,3	-----	
Glucose	4	Kweek	64 – 98	96,4 – 100,0	
Bloed	1	Kweek	25,4 / 53,3	85	Sensitiviteit verschilt naar gelang visueel of geautomatiseerd onderzoek
Leukocytanesterase of nitriet positief	15	Kweek	69,4 – 100,0	69,2 – 97,8	
Leukocytanesterase EN nitriet positief	9	Kweek	30,0 – 89,2	89,2 – 100,0	
Leukocytanesterase EN eiwit positief	1	Combinatie van kweek en microscopie	89	95	
Nitriet EN Leukocytanesterase EN eiwit positief	9	Kweek	89 – 96	72 – 99	

Er zijn ook combinaties van drie dipstick tests onderzocht. De meeste studies gaven onvoldoende informatie om eenduidige conclusies te trekken. Potentieel nuttig lijkt niettemin een combinatie van nitriet, leukocytanesterase en eiwit, alle positief. Sensitiviteit is in de orde van grootte van 89 – 96% (op grond van twee studies), de specificiteit van 72-99% (eveneens op grond van twee studies) (Whiting et al, 2006).

De accuratesse van de dipstick tests is niet gelijk voor de verschillende leeftijdsgroepen volgens een meta-analyse (NICE, 2007). Voor kinderen onder de twee jaar is de gepoolde positieve likelihoodratio (LR+) (van belang voor het aantonen van een UWI) 7,74 (95% BI: 1,88 – 31,93), terwijl die voor kinderen boven de twee jaar 28,79 (95% BI: 13,92 – 59,52) bedraagt. De gepoolde LR- voor

kinderen onder de twee jaar is 0,32 (95% BI: 0,16 – 0,63) en voor kinderen boven de twee jaar 0,19 (95% BI: 0,09 – 0,40).

Conclusies

Niveau 2	<p>Leukocytanesterase en nitriet dipsticks hebben meer waarde wanneer ze in combinatie in plaats van afzonderlijk worden gebruikt. De combinatie van een positieve leukocytanesterase en een positieve nitriet test heeft de hoogste specificiteit en is daarmee de meest bruikbare dipstick test om een UWI aan te tonen.</p> <p>Voor kinderen onder de twee jaar is de diagnostische accuratesse van leukocytanesterase en nitriet geringer en zijn de uitslagen van de tests minder betrouwbaar dan voor oudere kinderen.</p> <p>Er is enig bewijs dat de glucose dipstick test bruikbaar kan zijn voor het aantonen of uitsluiten van een UWI.</p> <p>Er is onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over de bruikbaarheid van een combinatie van drie tests of dipstick tests op bloed of eiwit.</p> <p>B Whiting, 2006 (systematische review van studies met bewijskracht B)</p>
-----------------	---

4.7.2 Microscopie

In bijgaande tabel (4.4) zijn de resultaten van een systematische review (Whiting et al, 2006) naar de diagnostische accuratesse van microscopie om een UWI aan te tonen of uit te sluiten. In de tabel zijn geen gepoolde sensitiviteit en specificiteit vermeld. Uit de studie blijkt namelijk dat er sprake is van aanzienlijke heterogeniteit tussen studies.

Tabel 4.4 Accuratesse van microscopische test

Microscopie voor het aantonen of uitsluiten van:	Aantal studies	Referentietest	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	Opmerkingen
Leukocyturie	27	Kweek in 24 studies; in overige drie studies kweek & geautomatiseerde microscopie	37 – 96	32 - 89	
Bacteriurie	22	Kweek in 19 studies; 1 studie kweek & microscopie; 2 studies kweek & geautomatiseerde microscopie	52,4 – 100,0	40,0 – 99,7	
Pyurie of bacteriurie	8	Kweek	75 – 100	32,3 – 92,9	
Pyurie EN bacteriurie	8	Kweek	46,7 – 93,1	73,6 – 99,7	

Luco et al. (2006) onderzocht retrospectief de nauwkeurigheid van urinemicroscopie als predictor van UWI bij kinderen die gezien werden op een SEH. De sensitiviteit en specificiteit van de combinatie van bacteriurie (>10/μL) en leukocyturie waren respectievelijk 87,4% (95% BI: 82,7%–91,0%), en 94,8% (95% BI: 93,2%–96,1%).

Conclusie

Niveau 2	<p>Een negatieve uitkomst van pyurie of van bacteriurie is beter in het uitsluiten van een UWI dan dipstick tests. Bacteriurie lijkt beter in het uitsluiten van een UWI dan pyurie. Er is onvoldoende bewijs om te kunnen vaststellen of het combineren van beide testen een betere diagnostische nauwkeurigheid geeft.</p> <p>B Whiting, 2006 (systematische review van studies met bewijskracht B)</p>
-----------------	--

C	Luco, 2006
---	------------

4.7.3 Kweek

In een systematische review van 8 studies, waarin voor een deel het spectrum van patiënten, de selectiecriteria, de details van de indextest (diplslide-kweek) en referentietest (standaardkweek) en de blinding van beoordelaars onvoldoende waren beschreven, werden de volgende waarden voor sensitiviteit en specificiteit gevonden: 56,3 – 100% respectievelijk 70,7 – 100% (Whiting et al, 2006). Er was sprake van aanzienlijke heterogeniteit tussen de studies.

Conclusie

Niveau 2	Er is onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken over de waarde van verschillende methoden van dipslide-kweek om een UWI op te sporen.
	B Whiting, 2006 (systematische review van meerdere studies met bewijskracht B)

4.7.4 Combinatie van twee of meer methoden

Onderstaande tabel 4.5 toont de uitkomsten van drie studies waarin verschillende methoden om een UWI aan te tonen dan wel uit te sluiten, worden vergeleken.

Tabel 4.5 Aantonen van een UWI

Vergelijking	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)	Opmerkingen
Gramkleuring en microscopisch onderzoek (Wiwanitkit et al, 2005)	Gramkleuring: 96,2 Microscopisch onderzoek: 65,4 Gramkleuring + Microscopisch onderzoek: 98,1	Microscopisch onderzoek: 65,4 Microscopisch onderzoek: 74,4 Gramkleuring + Microscopisch onderzoek: 74,4	
Leukocytanesterase en nitriet dipstick versus vaststellen leukocyturie d.m.v. microscopisch onderzoek (Al-Daghistani HI & bdel-Dayem, 2002)	LE dipstick: 68,4 Nitriet dipstick: 58,9 Microscopisch onderzoek: 34	LE dipstick: 73,4 Nitriet dipstick: 77,8 Microscopisch onderzoek: 86,5	
Gramkleuring versus combinatie leukocyturie plus Gramkleuring en algehele urineanalyse (Arslan et al, 2002)	Gramkleuring: 80 Gramkleuring & pyurie: 42 Algehele urineanalyse: 74	Gramkleuring: 83 Gramkleuring & pyurie: 90 Algehele urineanalyse: 3,5	
Leukocytanesterase, nitriet, Gram-kleuring, bloed, leukocyten in sediment (Novak et al, 2004)	Positieve LE: 48 42 bij kinderen < 12 maanden 53 bij kinderen ≥ 12 maanden Positieve nitriet: 20 17 bij kinderen < 12 maanden 23 bij kinderen ≥ 12 maanden Bloed: 44 33 bij kinderen < 12 maanden 53 bij kinderen ≥ 12 maanden		Kinderen < 5 jaar die zich presenteren bij pediatrische SEH

maanden
Positieve leukocyten
 >10/ μ l: 68
 67 bij kinderen < 12 maanden
 69 bij kinderen \geq 12 maanden
Positieve Gramkleuring: 60
 42 bij kinderen < 12 maanden
 76 bij kinderen \geq 12 maanden
2-5 of meer leukocyten per veld in sediment: 48
 42 bij kinderen < 12 maanden
 53 bij kinderen \geq 12 maanden

Conclusie

Niveau 2	<p>Er is onvoldoende bewijs om een conclusie te trekken ten aanzien van diagnostische waarde van combinaties van verschillende indirecte methoden om een UWI op te sporen.</p> <p>A2 Wiwanitkit, 2005 B Novak, 2004 C Al-Daghistani, 2002; Arslan, 2002</p>
-----------------	---

4.7.5 Dipstick testen versus microscopisch onderzoek

In enkele van de eerder besproken studies is de diagnostische accuratesse van tests onderzocht voor verschillende leeftijdsgroepen. Een standaard kweek fungeert hierbij als referentietest. De resultaten hiervan zijn in onderstaande tabel (4.6) opgenomen.

Tabel 4.6 Accuratesse per leeftijd

	Microscopie (> 5 leukocyten per veld voor leukocyturie en enkele bacteriën voor bacteriurie)		Microscopie (> 10 leukocyten per veld voor leukocyturie en matig aantal bacteriën voor bacteriurie)		Dipstick urine tests (leukocytinesterase EN nitriet)	
	leeftijdsgroepen					
	<2jaar	\geq 2jaar	< 2jaar	\geq 2jaar	<2jaar	\geq 2jaar
Sensitiviteit (%)	87,5	98,4	35,9	50,9	72,4	84,0
Specificiteit (%)	46,3	41,8	97,7	95,3	88,4	96,9

Bron: NICE-richtlijn, tabel 4.8; likelihood ratio's zijn omgerekend naar sensitiviteit en specificiteit.

Voor kinderen van 2 jaar en ouder heeft de dipstick test de hoogste specificiteit, terwijl voor kinderen onder de 2 jaar microscopisch onderzoek bij een afkapwaarde van > 20 leukocyten per veld de hoogste specificiteit heeft. Een positieve uitslag van deze tests wijst op een UWI. Voor het uitsluiten van een UWI bij kinderen onder de 2 jaar presteert microscopie bij een afkapwaarde van 5 leukocyten per veld marginaal beter dan een dipstick test.

Overige overwegingen

Voor urine onderzoek bij een verdenking op een UWI zijn er meerdere methoden beschikbaar. Een praktisch makkelijk uit te voeren test is de bepaling van leukocytanesterase en nitriet door middel van de dipstick in verse urine, dat wil zeggen niet langer dan een uur na mictie. Een andere methode is het uitvoeren van een microscopisch onderzoek op een vers urinemonster, dat wil zeggen niet langer dan een uur na mictie. Op grond van de gevonden geringe verschillen in de beide methodes en het gemak en de beschikbaarheid van de urine dipsticks op leukocytanesterase en nitriet heeft de werkgroep de volgende keuzes gemaakt. Bij alle kinderen onder de 6 maanden is het advies om beide methoden te gebruiken. Bij alle kinderen boven de 6 maanden is het advies om urine onderzoek te verrichten middels een dipstick op leukocytanesterase en nitriet. Als zowel de leukocytanesterase als de nitriet negatief zijn en bij kinderen onder de 6 maanden ook het microscopische preparaat geen bacteriën en minder dan 5 leukocyten per veld laat zien, is een UWI niet waarschijnlijk en dient naar een andere oorzaak voor de klachten gezocht te worden. Als die andere oorzaak niet gevonden wordt, maar de patiënt heeft na 24 uur nog steeds klachten, dan raadt de werkgroep aan om opnieuw in een vers urinemonster onderzoek naar leukocytanesterase en nitriet in te zetten.

Als het urinemonster wel positief is voor of nitriet en/of leukocytanesterase of bij kinderen onder de 6 maanden bacteriurie aantoont of meer dan 5 leukocyten per veld, is het van belang een betrouwbaar urinemonster op kweek te zetten. Een positieve urinekweek zal dan de diagnose bevestigen, een negatieve kweek zal de diagnose onwaarschijnlijk maken. De uiteindelijke diagnose UWI blijft altijd een combinatie van klachten van de patiënt en de uitslag van een betrouwbaar afgenomen urinekweek.

Voor de duidelijkheid van de hieronder genoemde aanbevelingen zal in onderstaande aanbeveling ook het starten van de behandeling genoemd worden. In hoofdstuk 5 zal de behandeling uitgebreider worden besproken.

Aanbevelingen

Kinderen jonger dan 6 maanden

Alle kinderen jonger dan zes maanden met verdenking op een UWI dienen te worden verwezen naar de kinderarts en een urinemonster moet worden afgenomen voor zowel snelle diagnostiek (microscopie, Gramkleuring, nitriet en leukocytanesterase bepaling) als een betrouwbare urinekweek.

Kinderen \geq 6 maanden, maar nog niet zindelijk en met voor een UWI (a)specifieke symptomen

1. Urine onderzoek naar leukocytanesterase en nitriet
2. Temperatuur van de patiënt (laten) bepalen
3. Indien leukocytanesterase en/of nitriet positief: regel een betrouwbare urinekweek. De betrouwbare urinekweek kan via een clean-catch of eenmalige katheterisatie en in zeldzamere gevallen via een echogeleide blaaspunctie. Locale samenwerkingsafspraken hierover tussen de 1^{ste} en de 2^{de} lijn worden sterk aanbevolen.
4. Start behandeling met orale antibiotica als het kind nog goed kan drinken en niet braakt. Indien het kind niet is staat is om voor zijn/haar leeftijd voldoende te drinken of braakt dan dient de antibiotische behandeling intraveneus gestart te worden. Verwijs voor intraveneuze antibiotische therapie naar de 2^{de} lijn.

Zindelijke kinderen en met voor een UWI (a)specifieke symptomen

1. Urine onderzoek naar leukocytanesterase en nitriet
2. Temperatuur van de patiënt (laten) bepalen
3. Indien leukocytanesterase en/of nitriet positief: regel een betrouwbare urinekweek. Voor een betrouwbare urinekweek dient eerst het genitaal met water gereinigd te worden. Aansluitend

wordt tijdens de mictie in een steriel potje de zogenaamde midstream urine opgevangen.

4. Start behandeling met orale antibiotica als het kind nog goed kan drinken en niet braakt. Indien het kind niet is staat is om voor zijn/haar leeftijd voldoende te drinken of braakt, dan dient de antibiotische behandeling intraveneus gestart te worden. Verwijs voor intraveneuze antibiotische therapie naar de 2^{de} lijn.

Urinekweekmonsters dienen altijd te worden ingestuurd in de volgende situaties:

- bij kinderen met een (enkelvoudig) positieve testuitslag voor leukocyteneesterase en/of nitriet
- bij kinderen met koorts bij een andere focus dan een UWI, maar die niet conform de verwachting binnen 1 à 2 dagen reageert op een behandeling passend bij de werkdiagnose
- als klinische symptomen en uitslagen van dipstick tests niet met elkaar overeenkomen
- bij kinderen die antibiotisch behandeld gaan worden voor een mogelijke UWI

4.8 Lokalisatie van een UWI

Vraag: wat is de meest effectieve test om de lokalisatie van een UWI vast te stellen?

4.8.1 Lokalisatie van een UWI op geleide van symptomen

De resultaten van een systematische review van vijf studies (Whiting et al, 2006) zijn in bijgaande tabel (4.7) samengevat.

Tabel 4.7 Studieoverzicht

Studie	Test details	Definitie van positief resultaat	Referentietest; definitie van positief resultaat	Sensitiviteit (%)	Specificiteit (%)
1 Biggi 2001	temperatuur	≥ 39,1 C	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	64,3	40,0
2 Buyan 1993	Pijn in de zij; rillingen; misselijkheid; braken; koorts, gevoeligheid van costovertebrale hoek	Aanwezigheid van symptomen	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	57,1	100,0
3 Everaert 1998	Niet vermeld	Symptomen van acute pyelonefritis	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	70,5	100,0
4 Fretzayas 2000	Temperatuur	≥ 38 C	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	86,7	64,2
5 Landau 1994	Lichamelijk onderzoek; leukocyten in het bloed; linksverschuiving of staafkernigen; urineanalyse; leukocyten in faeces in geval van diarree	Aanwezigheid van symptomen	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA); renale veranderingen die wijzen op acute pyelonefritis	98,0	32,9
Range				57,1 – 98,0	32,9 – 100,0



Conclusie

Niveau 2	De in de onderzoeken bestudeerde klinische kenmerken waren tamelijk divers en kunnen niet gebruikt worden om veranderingen als gevolg van pyelonefritis op een acute DMSA te voorspellen. Koorts lijkt een belangrijke indicator voor het hebben van een pyelonefritis.
	B Whiting, 2006 (systematische review van studies met bewijskracht B)

4.8.2 Lokalisatie van een UWI met behulp van laboratoriumtests

Het doel van de laboratoriumtests is om acute pyelonefritis te onderscheiden van cystitis. In de systematische review van Whiting et al. (2006) zijn drie studies opgenomen waarin de CRP waarde van 20 mg/ml als afkapwaarde werd gekozen. Referentietest was een DMSA-scan. De sensitiviteit varieerde van 86 tot 100%, terwijl de specificiteit varieerde van 19 tot 60%. In 3 andere studies in deze review werden variabele afkapwaarden voor de CRP bepaling gehanteerd, van >20 mg/l tot >880 mg/l. De sensitiviteit varieerde van 64 tot 70%, terwijl de specificiteit varieerde van 19 tot 60%. In een in de review opgenomen studie met een extreem lage concentratie van 20 µg/l werd een sensitiviteit bereikt van 14% en een specificiteit van 100%.

In een Taiwanese studie (Lin et al, 2000) werd de bruikbaarheid van laboratoriumparameters om een UWI op te sporen bij kinderen met koorts (N=162; leeftijd < 8 weken) die zich presenteerden bij een spoedeisende hulp van een ziekenhuis. Er waren geen significante verschillen tussen de standaard urineanalyse, CRP of bezinking, maar wel voor het aantal leukocyten (in bloed of urine); deze verschilde significant ($p < 0,05$) van de andere. De meest gevoelige indicator voor een UWI was leukocyturie (aantal leukocyten $\geq 10/\mu\text{l}$): de sensitiviteit was 82% en de specificiteit 94%.

In een Italiaanse studie (Pecile et al, 2004) werd naar CRP en procalcitonine gekeken. Bij afkapwaarden variërend van 0,5 tot 1,0 ng/ml procalcitonine varieerde de sensitiviteit van 81 tot 91% en de specificiteit van 70 tot 94%. Bij een afkapwaarde van 20 en 50 mg/l CRP was de sensitiviteit respectievelijk 74 en 94% en de specificiteit 32 en 77%. Kinderen met matige tot ernstige acute pyelonefritis waren langer koortsig ($p = 0,002$), hadden hogere procalcitoninewaarden (4,48 ng/ml versus 0,44 ng/ml; $p < 0,0001$), een hogere CRP-waarde (106,0 versus 36,4 mg/l; $p < 0,001$) en meer erythrocyten in sediment (79,1 versus 33,0 mm/uur; $p = 0,03$) dan kinderen met milde of geen acute pyelonefritis.

In een Zwitserse studie (Benador et al, 1998) werden procalcitoninewaarden gemeten bij kinderen (gemiddelde leeftijd voor UWI 3 jaar; gemiddelde leeftijd voor acute pyelonefritis 42 maanden; range 1 maand tot 16 jaar) met klinische tekenen van een acute pyelonefritis en beoordeeld op voorspellend vermogen voor betrokkenheid van de nieren, zoals vastgesteld met een DMSA-scan. Tussen kinderen met cystitis en kinderen met acute pyelonefritis verschilden de waarden van enkele markers significant (zie onderstaande tabel 4.8).

Tabel 4.8 Markers cystitis en acute pyelonefritis

	Kinderen met cystitis /infectie onderste urinewegen	Kinderen met acute pyelonefritis	P-waarde m.b.t. toets op verschil van markers
Aantal leukocyten in bloed	10,9 ± 0,8 x 10 ⁹ /l	17,4 ± 0,9 10 ⁹ /l	<0,001
Procalcitoninewaarde	0,38 ± 0,19 mg/l	5,37 ± 1,9 mg/l	<0,001
CRP	30,3 ± 7,6 mg/l	120,8 ± 8,9 mg/l	<0,0001

Met betrekking tot het voorspellen van betrokkenheid van de nieren had CRP een sensitiviteit van 100%, maar een specificiteit van 26,1%; voor procalcitonine zijn de waarden 70,3 % respectievelijk 82,6%.

Leroy et al. (2005) analyseerden de relatie tussen procalcitonine en VUR (VUR) tijdens het optreden van een eerste UWI met koorts. Zij berekenden een odds ratio van 4,9 (95% BI: 1,7–14,0) na

correctie voor potentiële confounders. In een secundaire analyse van prospectieve op ziekenhuizen gebaseerde cohortstudies van kinderen in de leeftijd van 1 maand tot 4 jaar hebben Leroy et. (2007) de resultaten van onderzoek van 8 centra in 7 Europese landen naar de relatie tussen procalcitonine en VUR gepoold. Nu werd een odds ratio berekend van 2,5 (95% BI: 1,4 – 4,4) na correctie voor potentiële confounders. De sensitiviteit van PCT was 75% (95% BI: 66 - 83) voor alle graden van VUR terwijl de specificiteit 43% bedroeg (95% BI: 37- 48). In geval van VUR graad III of meer was de sensitiviteit 89% (95% BI: 77 - 95). Uit deze secundaire analyse werd niet duidelijk welke verschillen in sensitiviteit en specificiteit er werden gevonden tussen de participerende centra.

Huang et al. (2007) evalueerden de voorspellende waarde van klinische variabelen voor het diagnosticeren van acute pyelonefritis wanneer Te-99m-DMSA-scan niet beschikbaar is. De sensitiviteit en specificiteit van een CRP-waarde van $\geq 66,4$ mg/L bij patiënten met meer dan 2 dagen koorts waren respectievelijk 71,6% en 72,5% en de sensitiviteit en specificiteit van een CRP-waarde van $> 27,3$ mg/L bij patiënten met ≤ 2 dagen koorts waren respectievelijk 68,6% en 66,1%.



Conclusie

Niveau 2	<p>Zowel de CRP-waarden als die van andere markers laten een uiteenlopende diagnostische accuratesse zien met betrekking tot het lokaliseren van een UWI. Vanwege het hanteren van verschillende afkapwaarden en het geringe aantal studies zijn geen eenduidige conclusies te trekken ten aanzien van de mogelijkheden om infecties van de hogere urinewegen te onderscheiden van die van de lagere urinewegen. Vanwege de hoge sensitiviteit van de marker procalcitonine, kan deze gebruikt worden om een acute pyelonefritis uit te sluiten.</p> <p>B Leroy, 2007; Lin, 2000; Pecile et al, 2004; Whiting, 2006 (systematische review van studies met bewijskracht B)</p> <p>C Benador, 1998; Huang, 2007; Leroy, 2005</p>
-----------------	--

Overige overwegingen

Bij een patiënt met een UWI met of zonder koorts die goed opknapt van de behandeling met antibiotica binnen 48 uur, raadt de werkgroep af om standaard aanvullend bloedonderzoek te verrichten. In alle andere gevallen dient de behandeld arts aanvullend bloedonderzoek in overweging te nemen, op grond van de voorgeschiedenis van de patiënt, de mate van ziek zijn en bevindingen uit aanvullend beeldvormend onderzoek.

Aanbevelingen

Bij kinderen met bacteriurie en koorts (temperatuur ≥ 38 °C) dient men ervan uit te gaan dat er sprake is van acute pyelonefritis. Dit geldt evenzo voor kinderen die zich presenteren met een temperatuur < 38 °C met flankpijn en bacteriurie.

Bij alle kinderen die bacteriurie en klachten, maar geen systemische tekenen hebben, dient te worden aangenomen dat er sprake is van cystitis.



4.8.3 Lokalisatie van een UWI met behulp van beeldvormend onderzoek

In sommige gevallen kan het nuttig zijn om in de acute fase acute pyelonefritis te onderscheiden van een infectie van de onderste urinewegen (cystitis) met behulp van beeldvormend onderzoek zoals echo (met of zonder Doppler), DMSA-scan of een MRI. Een MCG wordt hier niet voor gebruikt.

Echo onderzoek versus DMSA-scan

In de systematische review van Whiting et al. (2006) zijn 18 studies opgenomen waarbij conventioneel echo onderzoek werd vergeleken met nierscintigrafie; in 14 gevallen was dit een

DMSA-scan. In 10 van de 18 studies was het spectrum van patiënten niet adequaat. In slechts 3 van de 18 studies was de sensitiviteit 60% of meer; in 14 van de 18 studies daarentegen was de specificiteit 80% of hoger. Er was aanzienlijke heterogeniteit tussen studies waardoor eenduidige conclusies over de waarde van conventioneel echo-onderzoek lastig te trekken zijn.

In een Israëlische studie (Halevy et al, 2004) is de accuratesse van een Doppler echo onderzocht bij kinderen met een UWI (N=57; gemiddelde leeftijd 22 maanden). Voor het opsporen van een acute pyelonefritis liet de power Doppler echo een sensitiviteit zien van 87% en een specificiteit van 92%; met een Tc-99m-DMSA als referentietest. In een andere Israëlische studie (Bykov et al, 2003) werd eveneens met een Tc-99m-DMSA als referentietest de accuratesse van een power Doppler echo nagegaan met het oog op een acute pyelonefritis. Sensitiviteit en specificiteit bedroegen 74 respectievelijk 94%.

Uit een systematische review bleek dat een echo geringe diagnostische waarde heeft vergeleken met een DMSA scan (Westwood et al, 2005).



Conclusies

Niveau 2	<p>Conventioneel echo-onderzoek heeft een geringe diagnostische waarde ten aanzien van het lokaliseren van een UWI.</p> <p>B Westwood, 2005 (systematische review van studies met bewijskracht B); Whiting, 2006 (systematische review van studies met bewijskracht B)</p>
Niveau 2/3	<p>Mogelijk hebben Doppler echo's meer diagnostische waarde.</p> <p>B/C Bykov et al, 2003; Halevy et al, 2004</p>

MRI/CT-scans versus DMSA-scan

In de systematische review van Whiting et al. (2006) zijn 2 studies opgenomen waarin een MRI met gadolinium respectievelijk een CT werd vergeleken met een Tc-99m-DMSA om acute pyelonefritis op te sporen. De sensitiviteit/specificiteit waren 92/44% respectievelijk 56/100%. Een DMSA-scan wordt als de gouden standaard beschouwd om een infectie van het nierparenchym te lokaliseren.

Conclusie

Niveau 3	<p>Met betrekking tot de diagnostische waarde van MRI/CT zijn geen conclusies te trekken vanwege het geringe aantal studies.</p> <p>C Whiting, 2006 (systematische review van 2 studies met bewijskracht C)</p>
-----------------	--

Aanbevelingen

Routinematig gebruik van beeldvormende technieken om een UWI te lokaliseren wordt *niet* aanbevolen.

In de zeldzame gevallen dat het klinisch van belang is acute pyelonefritis aan te tonen dan wel uit te sluiten, wordt een DMSA-scan aanbevolen.

4.9 Referenties

- Al-Daghistani HI and bdel-Dayem M. Diagnostic value of various urine tests in the Jordanian population with urinary tract infection. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine* 2002;40(10):1048–51.
- Arslan S, Caksen H, Rastgeldi L, et al. Use of urinary gram stain for detection of urinary tract infection in childhood. *Yale Journal of Biology and Medicine* 2002;75(2):73–8.

- Benador N, Siegrist CA, Gendrel D, *et al.* Procalcitonin is a marker of severity of renal lesions in pyelonephritis. *Pediatrics* 1998;102(6):1422–5.
- Brooks D and Houston IB. Symptomatic urinary infection in childhood: presentation during a four-year study in general practice and significance and outcome at seven years. *Journal of the Royal College of General Practitioners* 1977;27(184):678–83.
- Burbige KA, Retik AB and Colodny AH. Urinary tract infection in boys. *Journal of Urology* 1984;132(3):541–2.
- Bykov S, Chervinsky L, Smolkin V, *et al.* Power Doppler sonography versus Tc-99m DMSA scintigraphy for diagnosing acute pyelonephritis in children: are these two methods comparable? *Clinical Nuclear Medicine* 2003;28(3):198–203.
- Chen L, Hsiao AL, Moore CL, *et al.* Utility of bedside bladder ultrasound before urethral catheterization in young children. *Pediatrics* 2005;115(1):108–11.
- Chu RWP, Wong Y-C, Luk S-H, *et al.* Comparing suprapubic urine aspiration under real-time ultrasound guidance with conventional blind aspiration. *Acta Paediatrica* 2002;91(5):512–16.
- Craig JC, Irwig LM, Knight JF, *et al.* Symptomatic urinary tract infection in preschool Australian children. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1998;34(2):154–9.
- De la Cruz E, Cuadra C and Mora JA. Effects of glucose, time and temperature on bacterial growth in urine. *Revista de Biología Tropical* 1971;19(1):153–8.
- Dickinson JA. Incidence and outcome of symptomatic urinary tract infection in children. *British Medical Journal* 1979;1(6174):1330–2.
- Ginsburg CM and McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982;69(4):409–12.
- Gochman RF, Karasic RB and Heller MB. Use of portable ultrasound to assist urine collection by suprapubic aspiration. *Annals of Emergency Medicine* 1991;20(6):631–5.
- Halevy R, Smolkin V, Bykov S, *et al.* Power Doppler ultrasonography in the diagnosis of acute childhood pyelonephritis. *Pediatric Nephrology* 2004;19(9):987–91.
- Hallett RJ, Pead L and Maskell R. Urinary infection in boys. A three-year prospective study. *Lancet* 1976;2(7995):1107–10.
- Hoberman A, Chao HP, Keller DM, *et al.* Prevalence of urinary tract infection in febrile infants. *Journal of Pediatrics* 1993;123(1):17–23.
- Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, *et al.* Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(7):630–4.
- Huang DT, Huang FY and Tsai TC. Clinical differentiation of acute pyelonephritis from lower urinary tract infection in children. *Journal of Microbiology, Immunology and Infection* 2007;40(6):513–7.
- Kiernan SC, Pinckert TL and Keszler M. Ultrasound guidance of suprapubic bladder aspiration in neonates. *Journal of Pediatrics* 1993;123(5):789–91.
- Leroy S, Romanello C, Galetto-Lacour A, Smolkin V, Korczowski B, Rodrigo C, Tuerlinckx D, Gajdos V, Moulin F, Contardo M, Gervaix A, Halevy R, Duhl B, Prat C, Borghet TV, Foix-l'Hélias L, Dubos F, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M. Procalcitonin to reduce the number of unnecessary cystographies in children with a urinary tract infection: a European validation study. *J Pediatr.* 2007 Jan;150(1):89–95.
- Leroy S, Adamsbaum C, Marc E, Moulin F, Raymond J, Gendrel D, Bréart G, Chalumeau M. Procalcitonin as a predictor of vesicoureteral reflux in children with a first febrile urinary tract infection. *Pediatrics.* 2005 Jun;115(6):e706–9.
- Lin DS, Huang SH, Lin CC, *et al.* Urinary tract infection in febrile infants younger than eight weeks of Age. *Pediatrics* 2000;105(2): E20.
- Luco M, Lizama M, Reichhard C, *et al.* Urine microscopy as screen for urinary tract infections in a pediatric emergency unit in Chile. *Pediatric Emergency Care* 2006;22(10):705–9.
- McGillivray D, Mok E, Mulrooney E, *et al.* A head-to-head comparison: “clean-void” bag versus catheter urinalysis in the diagnosis of urinary tract infection in young children. *Journal of Pediatrics* 2005;147(4):451–6.
- Messi G, Peratoner L, Paduano L, *et al.* Epidemiology of urinary tract infections and vesico-ureteral reflux in children. *Helvetica Paediatrica Acta* 1988;43:389–96.
- Nayir A. Circumcision for the prevention of significant bacteriuria in boys. *Pediatric Nephrology* 2001;16(12):1129–34.
- Novak R, Powell K and Christopher N. Optimal diagnostic testing for urinary tract infection in young children. *Pediatric and Developmental Pathology* 2004;7(3):226–30.

- Pecile P, Miorin E, Romanello C, *et al.* Procalcitonin: a marker of severity of acute pyelonephritis among children. *Pediatrics* 2004;114(2):e249–54.
- Ryan WL and Mills RD. Bacterial multiplication in urine during refrigeration. *American Journal of Medical Technology* 1963;29:175–80.
- Schroeder AR, Newman TB, Wasserman RC, *et al.* Choice of urine collection methods for the diagnosis of urinary tract infection in young, febrile infants. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2005;159(10):915–22.
- Shaikh N, Morone NE, Lopez J, *et al.* Does this child have a urinary tract infection? *JAMA* 2007;298(24):2895-904.
- Smellie JM, Normand IC and Katz G. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney International* 1981;20(6):717–22.
- Smellie JM, Ransley PG, Normand IC, *et al.* Development of new renal scars: a collaborative study. *British Medical Journal* 1985;290(6486):1957–60.
- Vaillancourt S, McGillivray D, Zhang X, *et al.* To clean or not to clean: effect on contamination rates in midstream urine collections in toilet-trained children. *Pediatrics* 2007;119(6):e1288-93.
- Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, *et al.* Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2005;5(1):2.
- Wheldon DB and Slack M. Multiplication of contaminant bacteria in urine and interpretation of delayed culture. *Journal of Clinical Pathology* 1977;30(7):615–19.
- Whiting P, Westwood M, Bojke L, *et al.* Clinical and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and evaluation of urinary tract infection (UTI) in children: a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2006;10:(36).
- Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, *et al.* Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica Scandinavica – Supplement* 1974;252:1–20.
- Wiwanitkit V, Udomsantisuk N and Boonchalermvichian C. Diagnostic value and cost utility analysis for urine Gram stain and urine microscopic examination as screening tests for urinary tract infection. *Urological Research* 2005;33(3):220–2.

5. Acuut beleid

5.1 Behandeling van symptomatische UWIs met antibiotica

Klinische vragen:

1. *Wat is de meest effectieve behandeling met antibiotica?*
2. *Is er bij kinderen bij wie een UWI vermoed wordt verschil in effectiviteit tussen oraal versus intraveneus toegediende antibiotica?*

5.1.1 Behandeling van cystitis met oraal toegediende antibiotica

Verschillende antibiotica

Er werden drie RCTs gevonden, waarvan twee van geringe kwaliteit vanwege het grote aantal uitvallers (Ahmed et al, 2001; Howard & Howard, 1978). De resultaten zijn in tabel 5.1 weergegeven.

Tabel 5.1 Studieoverzicht

Studie	Aantal patiënten	Leeftijd	Interventie	Uitkomstmaten	Resultaten
Dagan et al, 1992	94	6 maanden – 13 jaar	(eenmaal daags) Cefixime (8 mg/kg/dag) versus (tweemaal daags) TMP/SMX (8/40 mg/kg) oraal gedurende 7 dagen	Leucocytengetal in serum Bezinking Lichaamstemperatuur Urineanalyse	Leukocyten, lichaamstemperatuur en urineanalyse beide in dezelfde mate weer terug op normaalwaarde (alle grafisch weergegeven in studie) Afname bezinking: -22,2 (cefixime) versus -21,6 (TMP/SMX). (p>0,05)
Ahmed et al, 2001	125 (waarvan 59 geëvalueerd)	6 maanden – 12 jaar	TMP (10mg/kg/dag) versus TMP/SMX (40mg/kg/dag) (beide tweemaal daags) oraal gedurende 10 dagen	Urinekweek steriel Reductie symptomen	86,7% (TMP) vs 93,1 (TMP/SMX) 86,7% (TMP) vs 86,7% (TMP/SMX) (beide p>0,05)
Howard & Howard, 1978	229 (waarvan 118 geëvalueerd)	6 maanden – 10 jaar	TMP/SMX (10-12mg/kg) versus SMX (50-60mg/kg)	Urinekweek steriel Afwezigheid van symptomen	Geen significante verschillen tussen beide (geen uitkomsten vermeld in studie)

Verschillende behandelingsduur

In een Cochrane review (Michael et al, 2005) bestaande uit 10 RCTs waarin kortdurende toediening (2-4 dagen) werd vergeleken met langere toediening (7-14 dagen) bij kinderen in de leeftijd van 3 maanden tot 18 jaar met een milde tot matige UWI (N=625), werden geen significante verschillen in persisteren van klinische symptomen en bacteriurie, recidiverende UWIs, medicatietrouw of ontwikkelen van resistentie gevonden. Er werden geen significante verschillen gevonden in het aantal recidiverende UWIs (gemeten in de follow-up als aantal positieve urinekweeken 1-15 maanden na behandeling van een eerste UWI (kort versus lang)): RR=0,95 (95% BI: 0,70-1,29).

Subgroepanalyse liet ook geen significant verschil zien tussen het ontstaan van resistente micro-organismen na de behandeling met antibiotica met of zonder sulfonamiden (RR=0,57; 95% BI: 0,32 – 1,01). Verschillen in recidiverende UWIs waren er evenmin (RR=0.39; 95% BI: 0,12-1,29).

Conclusie

Niveau 2	Tussen kortdurende en langer durende toediening van antibiotica bij kinderen met cystitis bestaan geen verschillen in effectiviteit en veroorzaken van resistentie.
	B Michael, 2005 (systematische review); Dagan, 1992
	C Ahmed, 2001; Howard, 1978



Overige overwegingen

Er is geen verschil in uitkomsten tussen kort en langer durende toediening van antibiotica. Derhalve verdient kortdurende toediening van antibiotica de voorkeur. De studies geven geen uitsluitel over welke antibiotica het best kunnen worden toegepast. De werkgroep meent dat toepassing van trimethoprim, nitrofurantoïne, een eerste generatie cefalosporine of amoxicilline/clavulaanzuur het meest aansluit bij het beschikbare bewijs en de praktijk.

5.1.2 Behandeling van acute pyelonefritis

In een review van Hodson et al. (2007) bestaande uit 23 studies met in totaal 3407 kinderen in de leeftijd van 0 tot 18 jaar zijn verschillende vergelijkingen gemaakt. De resultaten worden in tabel 5.2 weergegeven.



Tabel 5.2 Resultaten Hudson

Vergelijking	Uitkomstmaten	Uitkomsten (95% BI)
Orale versus intraveneuze (IV) toediening van antibiotica	Tijdsverloop tot verdwijnen van koorts	WMD 2,05 (0,84-4,94)*
	Recidief	RR 0,67 (0,27-1,67)
	Mate of omvang van parenchym defecten o.b.v. DMSA na 6 maanden	RR 0,80 (0,50-1,26) / MD -0,70 (-1,74-0,34)
Korte versus langer durende intraveneuze toediening	Recidiverende UWIs binnen 6-12 maanden	RR 1,15 (0,52-2,51)
	Persisterende parenchyma defecten o.b.v. DMSA na 3-6 maanden	RR 1,13 (0,86-1,49)
	Gastro-intestinale klachten	RR 1,29 (0,55-3,05)
Een enkele dosis parenteraal en oraal versus oraal alleen	Persisteren van bacteriurie	RR 0,77 (0,19-3,20)
	Persisteren van klinische symptomen	RR 0,82 (0,24-2,81)
	Alle bijwerkingen	RR 1,37 (0,33-5,68)
Verschillende doseringsschema's (dagelijks parenteraal gentamicine of netilmicine versus 8 uur toediening)	Tijdsverloop (uren) tot verdwijnen van koorts	WMD 2,40 (7,92-12,72)
	Persisteren van bacteriurie na 1-3 dagen	RR 1,05 (0,15-7,27)
	Persisteren van bacteriurie na 1week	RR 2,84 (0,12-68,58)
	Persisteren van klinische symptomen	RR 1,98 (0,37-10,53)
	Recidiverende UWIs binnen 1 maand	RR 1,18 (0,33-4,23)
Verschillende intraveneus toegediende antibiotica	<i>IV cefipime vs IV ceftazidime</i>	
	bacteriurie	RR 0,12 (0,01-2,16)
	recidiverende UWI	RR 1,19 (0,45-3,18)
	onbevredigende klinische respons	RR 0,68 (0,12-4,02)
	bijwerkingen	RR 1,41 (0,65-3,07)
	<i>IV cefotaxime vs IV amoxicilline/clavulaanzuur</i>	
	persisterende bacteriurie na 48 uur	RR 5,50 (0,30-101,28)
	persisterende koorts na 48 uur	RR 5,00 (0,27-92,62)
	gastro-intestinale klachten	RR 0,55 (0,10-3,16)
	<i>IV cefotaxime to IV ceftriaxone</i>	
recidiverende UWI na 1 maand	RR 0,68 (0,30-1,50)	
bijwerkingen	RR 0,67 (0,12 -3,82)	
Een enkele dosis versus langere duur (oraal)	Persisteren van bacteriurie	RR 1,73 (0,18-16,30)
	Recidiverende UWI binnen 6 weken	RR 0,24 (0,03-1,97)
*WMD: gewogen gemiddeld verschil		



In de literatuupdate is 1 studie van goede kwaliteit (Mårild et al, 2009) gevonden waarin de effectiviteit en veiligheid van ceftibuten oraal, in vergelijking met TMP-SMX oraal, werden nagegaan.

Er was geen statistisch significant verschil wat de bacteriologische uitkomst (eliminatiesnelheid) betreft tussen ceftibuten en TMP-SMX: 91 vs. 95% (95% BI voor verschil: -9,7 – 1,0). Het klinisch genezingspercentage viel met 93 vs. 83% (95% BI voor verschil: 2,4 – 17,0) uit ten voordele van ceftibuten. Qua bijwerkingen was er geen aantoonbaar verschil 3% vs. 5%.

In de literatuupdate is 1 studie van goede kwaliteit (Montini et al, 2007) gevonden waarin orale toediening van amoxicilline / clavulaanzuur gedurende 10 dagen werd vergeleken met een combinatie van parenterale toediening van ceftriaxon gedurende 3 dagen en orale toediening van amoxicilline / clavulaanzuur gedurende 7 dagen. De primaire uitkomstmaat, nierschade na 12 maanden, liet geen statistisch significant verschil zien tussen orale en parenterale + orale toediening: 13,7% vs. 17,7% (95% BI voor verschil: -11,1 – 3,1%). In een studie van redelijke kwaliteit (Neuhaus et al, 2008) waarin eveneens langdurige orale toediening (ceftibuten gedurende 14 dagen) werd vergeleken met kortdurende intraveneuze toediening (3 dagen ceftriaxon intraveneus en 11 dagen ceftibuten oraal), werd hetzelfde resultaat gevonden. De primaire uitkomstmaat, nierschade na 6 maanden, liet geen statistisch significant verschil tussen orale en intraveneuze/orale toediening zien na correctie voor versturende variabelen zoals CRP-gehalte en grootte van de laesie tijdens de acute fase.

In de literatuupdate is 1 studie van redelijke kwaliteit (Boissou et al, 2008) gevonden waarin kortdurende (3 dagen netilmicine intraveneus en 5 dagen oraal antibioticum) en langdurende (3 dagen netilmicine en 5 dagen ceftriaxon) intraveneuze toediening van antibiotica werd vergeleken. Initiële behandeling betrof intraveneuze toediening van netilmicine (7 mg/kg gedurende 2 dagen) en ceftriaxon (50 mg/kg gedurende 3 dagen). De primaire uitkomstmaat, nierschade na 6-9 maanden, liet geen verschil zien tussen kort- en langdurende intraveneuze behandeling: 13% vs. 17% (odds-ratio: 1,45; 95% BI: 0,79-2,67).

Conclusies

Niveau 2	<p>Er zijn geen verschillen in effectiviteit tussen intraveneus en oraal toegediende antibiotica.</p> <p>Kortdurende intraveneuze toediening van antibiotica gevolgd door orale therapie is even effectief en veilig als langer durende intraveneuze toediening.</p> <p>Langdurende orale toediening van antibiotica is even effectief als kortdurende parenterale toediening</p> <p>Er is geen verschil in uitkomsten tussen een tot driemaal daags intraveneus toedienen van gentamycine en intramusculaire toediening van netilmicine.</p> <p>A2/B Montini, 2007 B Hodson, 2007 (systematische review); Boissou, 2008; Neuhaus, 2008</p>
Niveau 2/3	<p>Ceftibuten lijkt een veilig en effectief antibioticum voor de behandeling van acute pyelonefritis.</p> <p>A2/B Mårild et al, 2009</p>



Overige overwegingen

De theoretische voordelen van een korter durende behandeling dan de courante behandeling (7-14 dagen), zoals grotere medicatietrouw, minder bijwerkingen en verminderd optreden van resistentie, werden in de studies niet waargenomen. Er werden geen studies gevonden waarin de optimale duur van antibioticatoediening werd onderzocht.

Toepassing van amoxicilline/clavulaanzuur en een derde generatie cefalosporine sluit volgens de werkgroep het meest aan bij het beschikbare bewijs en de dagelijkse praktijk. Een cefalosporine 1^{ste} en 2^{de} generatie, zou meer aansluiten bij het spectrum van augmentin, indien het kind ouder is dan 1

maand. Ondanks dat de meeste studies gedaan zijn met een derde generatie cefalosporine, is er op basis van bekende resistentiecijfers en theoretische gronden geen reden om voor een derde generatie middel primair te kiezen.

Aanbevelingen

Met spoed verwijzen naar kinderarts (tweede lijn) bij verdenking op een UWI:

- kinderen met een groot risico op ernstige ziekte
- kinderen jonger dan 6 maanden
- kinderen die braken en niet in staat zijn om orale antibiotica in te nemen en/of voor hun leeftijd voldoende te drinken

Kinderen van drie maanden en ouder met een UWI met koorts en/of flankpijn:

- Behandel met orale antibiotica gedurende 10 dagen. Gebruik van antibiotica met een laag resistentiepatroon, zoals amoxicilline/clavulaanzuur of ceftibuten, wordt aanbevolen.
- Wanneer orale antibiotica niet kunnen worden voorgeschreven, behandel dan met intraveneuze antibiotica zoals een tweede of derde generatie cefalosporine gedurende 2-4 dagen, gevolgd door orale antibiotica (amoxicilline/clavulaanzuur of ander middel op geleide van de urinekweek en het vastgestelde resistentiepatroon van de gevonden verwekker) gedurende totaal 10 dagen.

Kinderen van drie maanden en ouder met een UWI zonder koorts:

- Behandel gedurende 3 dagen met antibiotica. De keuze van antibiotica behoort te berusten op lokaal ontwikkelde multidisciplinaire protocollen. Trimethoprim, nitrofurantoïne, cefalosporine of amoxicilline/clavulaanzuur kunnen geschikt zijn.

Alle kinderen met een UWI:

- Adviseer ouders of verzorgers om het kind opnieuw te laten onderzoeken als het kind na 24-48 uur nog steeds niet in orde is.
- Als geen andere diagnose wordt gesteld, dient een nieuw urinemonster te worden ingestuurd voor een kweek om de aanwezigheid van bacteriën te onderzoeken en de gevoeligheid voor antibiotica wederom te bepalen.

Voor kinderen die gentamycine of amikacine krijgen wordt een dosering van eenmaal daags aanbevolen.

Als parenterale behandeling vereist is en intraveneuze behandeling niet mogelijk is, kan intramusculaire behandeling worden overwogen.

Als een kind profylactisch antibiotica krijgt en een infectie ontwikkelt, dient een behandeling met een ander antibioticum plaats te vinden en *niet* een hogere dosering van hetzelfde antibioticum.

Asymptomatische bacteriurie dient *niet* met antibiotica te worden behandeld.

Laboratoria worden geacht resistentiepatronen van urineweg-pathogenen te bepalen en de voorschrijvend arts hierover te informeren.

5.2 Referenties

- Ahmed M, Sloan JE and Clemente E. Clinical efficacy and safety of trimethoprim HC1 oral solution in the treatment of acute otitis media and urinary tract infection in children. *Today's Therapeutic Trends* 2001;19(2):63–76.
- Bouissou F, Munzer C, Decramer S, *et al.* Prospective, randomized trial comparing short and long intravenous antibiotic treatment of acute pyelonephritis in children: dimercaptosuccinic acid scintigraphic evaluation at 9 months. *Pediatrics* 2008;121(3):e553-60.
- Dagan R, Einhorn M, Lang R, *et al.* Once daily cefixime compared with twice daily trimethoprim/sulfamethoxazole for treatment of urinary tract infection in infants and children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 1992;11(3):198–203.
- Hodson EM, Willis NS and Craig JC. Antibiotics for acute pyelonephritis in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2007;(4):CD003772.
- Howard JB and Howard JE. Trimethoprim-sulfamethoxazole vs sulfamethoxazole for acute urinary tract infections in children. *American Journal of Diseases of Children* 1978;132(11):1085–7.
- Mårild S, Jodal U and Sandberg T. Ceftibuten versus trimethoprim-sulfamethoxazole for oral treatment of febrile urinary tract infection in children. *Pediatric Nephrology* 2009;24(3):521-6.
- Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S and Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. (Cochrane Review). In: *Cochrane Database of Systematic Reviews*, Issue 2, 2005. Oxford: Update Software.
- Montini G, Toffolo A, Zucchetto P, *et al.* Antibiotic treatment for pyelonephritis in children: multicentre randomised controlled non-inferiority trial. *BMJ* 2007;335(7616):386.
- Neuhaus TJ, Berger C, Buechner K, *et al.* Randomised trial of oral versus sequential intravenous/oral cephalosporins in children with pyelonephritis. *European Journal of Pediatrics* 2008;167(9):1037-47.

6. Langetermijnbeleid

6.1 Langetermijneffect van een UWI

Vraag: Wat is het risico op niergerelateerde morbiditeit bij kinderen die littekens in de nieren hebben of ontwikkelen?

Er werden in de literatuur alleen patiëntenseries gevonden. De meeste daarvan zijn van zeer matige kwaliteit. Slechts twee studies waren van voldoende kwaliteit. De ene studie (Orellana et al, 2004) betreft een patiëntenserie (N=269) waaraan centra verspreid over tien landen een bijdrage hebben geleverd, van wie:

- 57% een eerste UWI had
- 43% recidiverende UWI had en
- 56% een VUR (VUR) had (43% had graad III-V)



Permanente nierschade ontwikkelde zich vaker:

- bij kinderen met recidiverende UWIs vergeleken met kinderen met een eerste UWI (73 vs. 56%; $p=0,004$)
- Indien geen sprake was van *E. coli* infectie (86 vs. 57% met *E. coli*; $p<0,0001$)
- bij kinderen vanaf de leeftijd van 5 jaar (75 vs. 36% bij kinderen jonger dan 1 jaar; $p<0,001$)
- bij kinderen met een VUR (72 vs. 52% bij kinderen zonder VUR; $p<0,001$)
- bij kinderen met hooggradige VUR (77 vs. 61% bij kinderen met laaggradige VUR; $p=0,01$).

Bij jongens met permanente nierschade was het waarschijnlijker dat zij:

- geen *E. coli* infectie hadden (81 vs. 57%; $p=0,01$)
- tenminste vijf jaar oud waren (83 vs. 47% jongens < 1 jaar oud; $p=0,002$)
- VUR hadden (76 vs. 45% jongens zonder VUR; $p<0,001$)
- Hooggradige VUR hadden (83 vs. 57%; $p=0,02$).

Bij meisjes met permanente nierschade was het waarschijnlijker dat zij:

- Recidiverende UWIs hadden (72 vs. 52% meisjes met een eerste UWI; $p=0,01$)
- geen *E. coli* infectie hadden (91 vs. 57% bij meisjes met *E.coli* infectie; $p=0,001$).

De andere studie betreft een retrospectief cohortonderzoek naar het functioneren van nieren op vroege middelbare leeftijd van patiënten (gemiddelde leeftijd was 41 jaar) die een VUR in de kinderjaren hebben gehad (Lahdes-Vasama et al, 2006). Bij patiënten met bilaterale littekens werd vaker een afwijkende glomerulaire filtratiesnelheidswaarde gevonden ($p<0,05$), eerder hypertensie vastgesteld ($p<0,01$) en een hogere diastolische bloeddruk gemeten ($p<0,05$) dan bij patiënten zonder littekens of met unilaterale littekens ($p<0,05$).

Samenvattend leveren de 2 genoemde studies de volgende aanwijzingen op:

- er is een grotere kans op nierschade indien er sprake is van: recidiverende UWIs, andere verwekkers dan *E. coli*, leeftijd tijdens UWI > 5 jaar, (hooggradige) VUR.
- Bij patiënten met bilaterale littekens is er een grotere kans op het op latere leeftijd ontwikkelen van een verminderde glomerulaire klaring, hypertensie, en een hogere diastolische bloeddruk in vergelijking met patiënten met een unilateraal en/of geen renale littekens.

De werkgroep die de NICE-richtlijn heeft ontwikkeld heeft getracht het risico op het ontwikkelen van langetermijnmorbiditeit van de nier (nierfalen) na een UWI modelmatig te berekenen. Daartoe moesten enkele veronderstellingen worden gemaakt, zoals de omvang van de fractie patiënten bij wie nierfalen toegeschreven kan worden aan littekenvorming door pyelonefritis/reflux nefropathie

en in de kinderjaren een UWI hebben gehad. Afhankelijk van de gemaakte veronderstellingen werd een risico op nierfalen op enig moment in het leven berekend dat varieerde van 1 op 10.000 tot 1 op 155 (NICE-richtlijn; appendix C).

Conclusie

Niveau 3	<p>Een betrouwbare schatting van het risico op nierfalen of niergerelateerde morbiditeit als gevolg van een UWI bij kinderen zonder bekende onderliggende nierpathologie kan niet worden gegeven.</p> <p>C Lahdes-Vasama, 2006; NICE-richtlijn, appendix C, 2006; Orellana, 2004</p>
-----------------	--

6.2 Preventie van recidiveren van een UWI

Zoals beschreven in hoofdstuk 3 komen recidiverende UWIs regelmatig voor. Uit de in hoofdstuk 3 beschreven literatuur werden de volgende conclusies getrokken:



- Bij meisjes komen recidieven vaker voor.
- Meisjes die al op heel jonge leeftijd een UWI doormaken lopen meer risico op een recidief.
- Ongeveer 75% van de kinderen die in het eerste levensjaar een UWI krijgt, ontwikkelt een recidief. Na het eerste levensjaar is dit circa 40% voor meisjes en 30% voor jongens.
- Met het ouder worden hebben meisjes na een eerste UWI, in tegenstelling tot jongens, meer kans op een recidief.

Klinische vragen voor dit hoofdstuk zijn:

1. *Hoe moeten kinderen met recidiverende UWI worden behandeld?*
2. *Zijn er andere zinvolle strategieën dan het geven van antibiotica om recidiveren van een UWI te voorkomen?*

In de literatuur zijn diverse cohortstudies, patiënt-controle studies en dwarsdoorsnedeonderzoeken gevonden van voldoende kwaliteit. In onderstaande tabel wordt weergegeven welke risicofactoren in de studies zijn onderzocht en in welke mate ze significant het risico op een recidief verhogen. Uit een Cochrane systematische review (Williams ET AL, 2006) van 8 studies waarin wordt gekeken naar de effecten van langetermijn antibiotische behandeling ter voorkoming van recidiverende UWI, bleek dat er onvoldoende kwalitatief goed onderzoek gedaan is naar de effectiviteit en optimale dosis en duur van antibiotica ter voorkoming van recidiverende UWI bij kinderen. Er zijn aanwijzingen dat nitrofurantoin effectiever is in het voorkomen van UWI (RR 0,48; 95% BI 0,25-0,92), maar ook meer ongewenste effecten geeft dan trimethoprim (RR 3,17; 95% BI 1,36-7,37).


Tabel 6.1 Risicofactoren voor recidiverende UWI

Risicofactor	Shaikh (2003)	Panaretto (1999)	Stauffer (2004)	Bratslavsky (2004)	Bakker (2004)	Ece (2005)	Shim (2009)
N	123	261	135	84	4.322	30	131
Geslacht	-	0,05<P<0,10	-	-	-	-	-
Borstvoeding	-	-	-	0,05<P<0,10	-	-	-
Leeftijd < 6 maanden bij 1^e UWI	-	P<0,01	-	-	-	-	P=0.045
Familiegeschiedenis van UWI	-	-	P<0,001	P=0,325	-	-	-
Obstipatie	-	-	-	P=0,714	-	-	-
Circumcisie	-	-	-	P=0,841	-	-	-
Disfunctioneel plassen*	P=0,05	-	P<0,001	-	P<0,001	-	-
Onvoldoende vochtinname	-	-	P<0,001	-	-	-	-
Ophouden ontlasting/encopresis	P=0,03	-	P<0,05	-	-	-	-
Inadequaat toiletgebruik	-	-	“Niet significant”	-	-	-	-
VUR	P=0,07	P=0,05	-	-	-	-	-
Parenchymdefect (op initiële DMSA)	-	P<0,05	-	-	-	P<0,001	-
APN	-	-	-	-	-	-	P=0,003 (bij mannen)
Non-retractile prepuces	-	-	-	-	-	-	P=0,022

*inclusief onregelmatig plassen, nocturie

Conclusie

Niveau 2	<p>Kinderen die jonger dan een half jaar zijn bij een eerste UWI, een familiegeschiedenis van UWIs hebben, VUR hebben, weinig frequent plassen of hun ontlasting ophouden, lopen mogelijk meer risico op een recidief.</p> <p>B Ece, 2005; Panaretto, 1999; Shaikh, 2003; Stauffer, 2004; Bratslavsky, 2004; Bakker, 2004; Shim, 2009</p> <p>Er is onvoldoende bewijs voor de effectiviteit van langetermijn antibiotische behandeling ter voorkoming van UWI.</p> <p>B Williams, 2006 (systematische review)</p>
-----------------	---

Overige overwegingen

Er is weinig hard bewijs voor strategieën ten behoeve van het voorkomen van een recidief. Maar dit bewijs, gevoegd bij de klinische ervaring, wijst erop dat een grondige anamnese van het plas- en poepgedrag en van het hygiënisch besef zaken aan het licht kunnen brengen die aangepakt kunnen worden en mogelijk infecties kunnen voorkomen.

- Disfunctioneel plassen omvat veel aspecten, zoals aangeleerd gedrag om de plas op te houden, uitmondend in slecht ledigen van de blaas en een groot residu in de blaas. Dit kan worden aangepakt door de mogelijkheden voor kinderen te verbeteren om te plassen wanneer dat nodig is, onder andere door een goed toegankelijk en kindvriendelijk toilet. Voor de diagnostiek en behandeling van disfunctioneel plassen verwijzen wij naar de NVU richtlijn ‘Incontinentie bij kinderen’ uit 2008 (zie [NVU website](#)). Voor de diagnostiek en behandeling van obstipatie verwijzen wij naar de NVK richtlijn ‘Obstipatie bij kinderen’ uit 2009 (zie [NVK website](#)).

Bij mannelijke zuigelingen met een doorgemaakte UWI moet zorgvuldig gelet worden op klinische verschijnselen van een urethrale obstructie, zoals urethrale kleppen. Deze kunnen zijn: onbegrepen

onrust en/of buikkrampen, persgedrag tijdens mictie, zwakke urinestraal. In die gevallen dient overleg plaats te vinden met een kinderuroloog en kan een cystoscopie overwogen worden, al dan niet na een urodynamisch onderzoek.

Aanbevelingen

Disfunctioneel plassen en obstipatie moeten behandeld worden bij kinderen die een UWI hebben gehad.

Bij mannelijke zuigelingen (onder 1^{ste} jaar) met een doorgemaakte UWI moet zorgvuldig gelet worden op klinische verschijnselen van een obstructieve uropathie, zoals onbegrepen onrust en/of buikkrampen, persgedrag tijdens de mictie, zwakke straal. In dat geval dient overleg plaats te vinden met een kinderuroloog over het te volgen beleid.

Kinderen die een UWI hebben (gehad) moeten worden aangemoedigd veel (water) te drinken.

6.3 Antibiotische profylaxe

Vraag: hoe effectief is het gebruik van antibiotische profylaxe bij kinderen die een UWI hebben gehad?

De werkgroep die de NICE-richtlijn heeft opgesteld heeft voor 10 trials een meta-analyse uitgevoerd, inclusief een analyse van de volgende subgroepen:

- kinderen met asymptomatische bacteriurie
- kinderen die een UWI zonder VUR hebben gehad of kinderen met een UWI waarvan slechts een klein deel met VUR
- kinderen met VUR.

De meta-analyse is verricht met het oog op de volgende uitkomstmaten:

- recidiverende symptomatische UWI
- prevalentie van bacteriurie aan het einde van de profylaxe
- nieuwe of verergering van bestaande defecten van het nierparenchym.



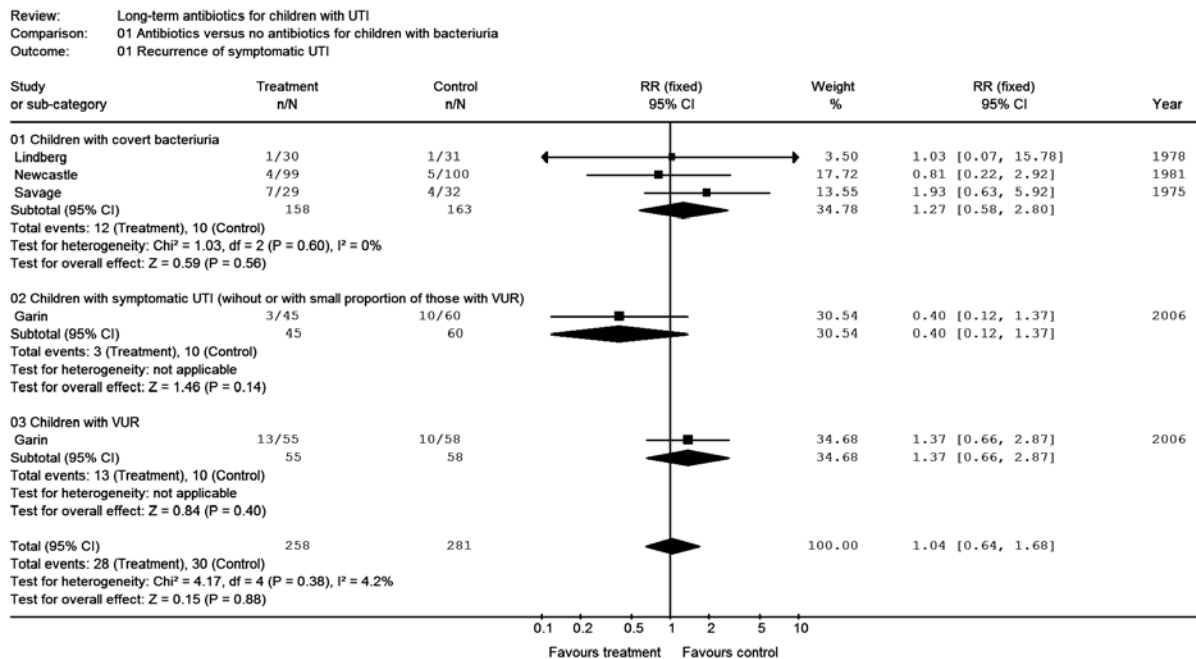
De resultaten van de meta-analyse zijn weergegeven in figuren 6.1 t/m 6.3. Wat de uitkomstmaat symptomatische UWI betreft: daarover is de in figuur 6.1 getekende forest plot duidelijk. In geen van de onderscheiden subgroepen is er een significant verschil tussen experimentele en controlegroep (in alle gevallen sluit het betrouwbaarheidsinterval een RR van 1 in). Uit figuur 6.2 blijkt dat bij kinderen met asymptomatische bacteriurie en bij kinderen met een symptomatische UWI antibiotische profylaxe het risico op bacteriurie aan het einde van de profylaxe meer dan halveert; dit is bij kinderen met VUR niet het geval. De interpretatie van de resultaten wordt wel gehinderd door heterogeniteit van de studies. Uit de forest plot getekend in figuur 6.3 blijkt dat antibiotische profylaxe geen effect heeft c.q. nieuwe of verergering van bestaande defecten van het nierparenchym niet helpt voorkomen.

In een recente systematische review trekken Costers et al. (2008) dezelfde conclusie, namelijk dat recente RCTs van redelijke kwaliteit waarin antibiotische profylaxe (met cotrimoxazol) werd onderzocht geen voordelen – in termen van preventie van recidiverende UWIs of nieuwe nierschade – laten zien ten opzichte van antibiotische therapie wanneer zich een (recidiverende) UWI voordoet. Zij wijzen er overigens op dat één van de RCTs met jongens met graad III VUR erop lijkt te duiden dat zij baat hebben bij antibiotische profylaxe.

In een recente RCT van redelijke kwaliteit, verschenen na de publicatie van de hiervoor besproken review, onderzochten Montini et al. (2008) in hoeverre wel of geen antibiotische profylaxe tot dezelfde uitkomsten leidde. Primaire uitkomstmaat was aantal recidiverende UWIs binnen 12

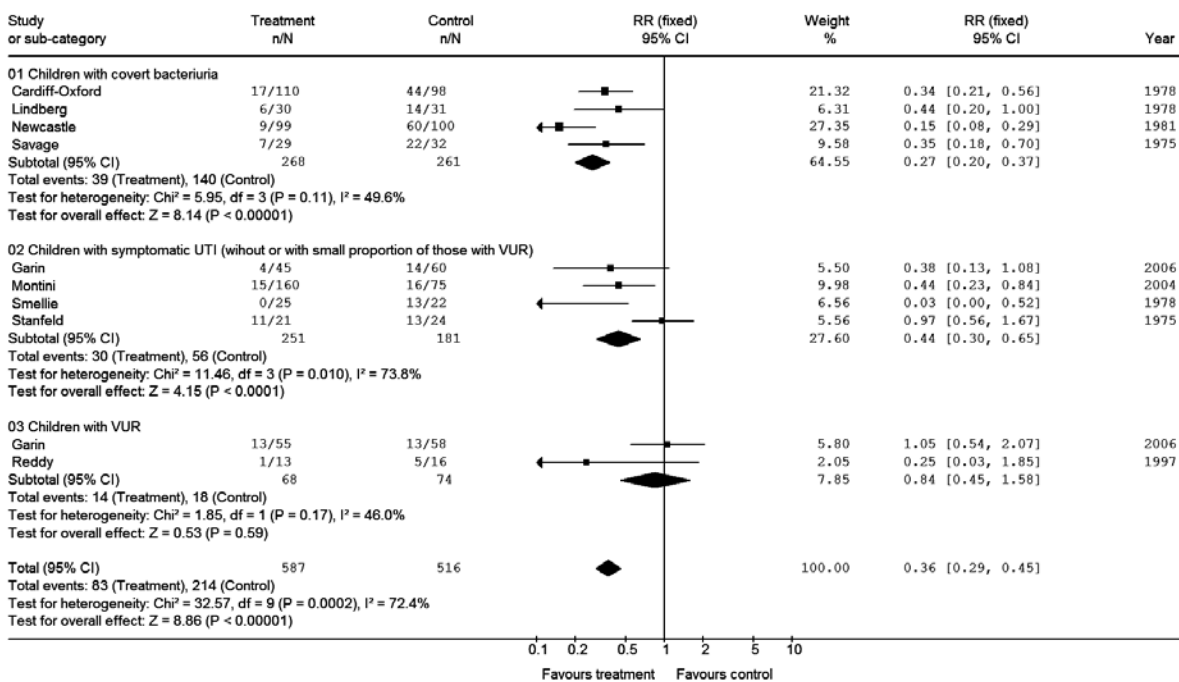


maanden en de secundaire uitkomstmaat was de mate van littekenvorming in de nieren veroorzaakt door recidiverende UWIs binnen 12 maanden en vastgesteld met behulp van een DMSA-scan. Het percentage UWIs bedroeg 9,5% en 7,1% voor geen profylaxe respectievelijk profylaxe (95% BI voor risicoverschil van 2,4% bedraagt -3,8 tot 8,4%). Stratificatie naar graad VUR gaf evenmin significante risicoverschillen. Het percentage littekenvorming in de nieren bedroeg 1,9% en 1,1% voor geen profylaxe respectievelijk profylaxe (95% BI voor risicoverschil van 0,8% bedraagt -2,1 tot 3,7%).



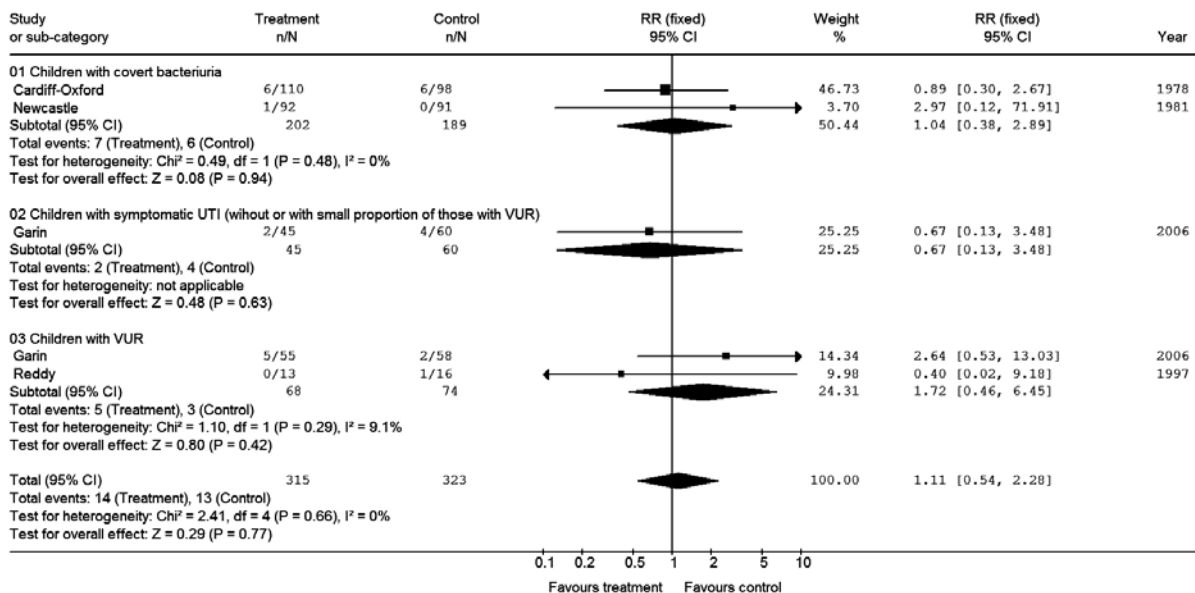
Figuur 6.1. Meta-analyse van antibiotische profylaxe met uitkomstmaat recidiverende symptomatische UWI

Review: Long-term antibiotics for children with UTI
 Comparison: 01 Antibiotics versus no antibiotics for children with bacteriuria
 Outcome: 02 Prevalence of bacteriuria at the end of prophylaxis



Figuur 6.2. Meta-analyse van antibiotische profylaxe met als uitkomstmaat prevalentie van bacteriurie aan het einde van de profylaxe

Review: Long-term antibiotics for children with UTI
 Comparison: 01 Antibiotics versus no antibiotics for children with bacteriuria
 Outcome: 03 Incidence of new or deteriorated renal scar



Figuur 6.3. Meta-analyse van antibiotische profylaxe met als uitkomstmaat nieuwe of verergering van bestaande defecten van het nierparenchym

In de Cochrane review van Williams zijn vier RCTs opgenomen die antibiotische profylaxe vergelijken met een placebo of geen behandeling bij kinderen met veelal recidiverende UWIs en normale urinewegen. Profylaxe werd minimaal twee maanden gegeven. De studies geven geen definitie van een (recidiverende) UWI. De uitkomstmaat was recidiverende UWIs en positieve urinekweken. Er





werd geen statistisch significant verschil tussen de antibiotica en placebo/'geen behandeling' groep gevonden voor wat betreft recidiverende UWIs (1 studie, 61 kinderen: RR 1,93; 95%-BI 0,63-5,92) en opeenvolgende positieve urinekweken (4 studies, 388 kinderen: RR 0,44; 95% BI 0,19-1,00). Wel zijn er aanwijzingen dat nitrofurantoinë effectiever is in het voorkomen van UWIs (RR 0,48; 95%-BI 0,25-0,92) dan trimethoprim, maar ook meer ongewenste effecten geeft (RR 3,17; 95%-BI 1,36-7,37).

In 2009 verscheen er een dubbelblinde placebo gecontroleerde trial van Craig et al. van goede methodologische kwaliteit en voldoende omvang. 576 kinderen met minimaal één symptomatische UWI (vooraf gedefinieerde symptomen en een positieve urinekweek) kregen trimethoprim/sulfamethoxazol of placebo gedurende twaalf maanden. Van de kinderen was 42% bekend met vesico-ureterale reflux (waarvan 53% graad III of meer). De primaire uitkomstmaat was symptomatische UWI en secundaire uitkomstmaten waren koorts, ziekenhuisopname en (toename) van afwijkingen op DMSA-scan na twaalf maanden. In 87% van de gevallen werd een *E. coli* gekweekt. In de met antibiotica behandelde groep ontstond bij 13% van de kinderen een nieuwe UWI vergeleken met 19% in de placebogroep (95%-BI, 1-13). Dit komt erop neer dat 14 patiënten met profylaxe behandeld moeten worden gedurende 1 jaar om 1 UWI te voorkomen. Nadere subgroepanalyse liet geen verschil zien op basis van wel/geen (hooggradige) reflux, leeftijd, geslacht of aantal UWIs. Voor de secundaire uitkomstmaten werden ook gunstiger percentages gevonden in de met antibiotica behandelde groep, hoewel niet significant. Wel lijkt het risicoverminderende effect van antibiotica verdwenen als de initiële UWI is veroorzaakt door een micro-organisme dat voor het betreffende middel resistent is. In de antibioticagroep werden in verhouding meer UWIs veroorzaakt door micro-organismen die resistent waren voor het gebruikte antibioticum (RR -42; 95%-BI -61 tot -22).

Conclusie

Niveau 2	<p>Er is geen eenduidig wetenschappelijk bewijs voor de effectiviteit van antibiotische profylaxe ter voorkoming van UWIs bij kinderen. Het is aannemelijk dat antibiotische profylaxe enigszins effectief is ter voorkoming van een recidief UWI. Er is geen bewijs gevonden dat antibiotische profylaxe (toename van) nierschade kan voorkomen.</p> <p>A2 Craig, 2009 A2/B Meta-analyse NICE-richtlijn, 2006 B Costers, 2008 (systematische review van studies met bewijskracht B); Montini, 2008; Williams, 2006</p>
-----------------	--

Overige overwegingen

Antibiotische profylaxe in geval van een symptomatische UWI

Ofschoon er bewijs is dat antibiotische profylaxe het aantal positieve urinekweken vermindert, levert het een geringe gezondheidswinst op in termen van reductie van symptomatische infecties en geen gezondheidswinst in aangetoonde vermindering van nieuwe defecten van het nierparenchym. Antibiotische profylaxe is ongemakkelijk voor de patiënt, de medicatietrouw is pover, brengt zoals iedere medicatie risico's met zich mee, en patiënten worden allengs meer drager van resistente bacteriën. Het gaat echter te ver om te stellen dat er, gegeven het beschikbare bewijs, de risico's en kosten van antibiotische profylaxe, helemaal geen rol voor antibiotische profylaxe zou zijn weggelegd.

Asymptomatische bacteriurie bij overigens gezonde kinderen

Asymptomatische bacteriurie wordt door middel van screening ontdekt wanneer tijdens follow-up na herstel van een UWI routinematig urinemonsters op kweek worden gezet. Er zijn verschillende RCTs waaruit blijkt dat antibiotische profylaxe bij kinderen met asymptomatische bacteriurie de

vorming van nieuwe littekens in de nieren niet helpt voorkomen.

Aanbevelingen

Antibiotische profylaxe dient *niet* standaard te worden aanbevolen bij kinderen na een eerste UWI.

Antibiotische profylaxe wordt aanbevolen bij kinderen met recidiverende UWIs en hooggradige VUR (graad III of meer).

Asymptomatische bacteriurie bij kinderen dient *niet* te worden behandeld met profylactische antibiotica.



6.4 Beeldvormend onderzoek

6.4.1 Inleiding

De epidemiologie van voorkomende structurele afwijkingen van de urinewegen werd in hoofdstuk 3 behandeld. De conclusies uit de in hoofdstuk 3 beschreven literatuur worden hieronder opnieuw benoemd. Voor de literatuurverwijzingen van deze conclusies wordt verwezen naar hoofdstuk 3.

- Ongeveer een derde van de kinderen met een UWI heeft vesico-ureterale reflux (VUR). In ongeveer de helft van de gevallen is dit bilateraal.
- Bij de meeste kinderen verdwijnt VUR spontaan; laaggradige VUR verdwijnt vaker dan hooggradige VUR.
- Bacteriëmie en ernstiger presentaties van UWIs lijken samen te hangen met een ernstiger mate van VUR.
- Erfelijke factoren predisponeren tot VUR.
- Naast VUR behoren verdubbelingsanomalieën, hydronefrose en megaureter en urethrale obstructie tot de vaak voorkomende afwijkingen die gevonden worden bij kinderen met een UWI.
- Kinderen met obstructie van de urinewegen presenteren zich vaker met ernstige ziekte en zij presenteren zich in de vroege kinderjaren.
- Disfunctioneel plassen is een risicofactor voor het krijgen van UWIs en draagt bij aan een langzamer verdwijnen van VUR.
- Ongeveer 5% van de kinderen die zich met een UWI presenteert blijkt op grond van beeldvormend onderzoek defecten van het nierparenchym te hebben.
- Onderzoek onder de bevolking laat zien dat bij meisjes vaker van reflux nefropathie sprake is.
- Littekens in de nieren komen vaker voor bij kinderen met vesico-ureterale reflux, in het bijzonder de ernstiger vormen ervan.
- In het algemeen neemt het risico op het ontwikkelen van nieuwe littekens in de nieren af naarmate kinderen ouder worden.
- Hypertensie is mogelijk geassocieerd met UWIs in de kinderjaren maar het risico is waarschijnlijk klein en geldt met name bij ernstige of bilaterale littekenvorming in de nieren.
- UWIs in de kinderjaren lijken mogelijk geassocieerd te zijn met een wat groter risico op nierfalen in de jeugd of als jongvolwassene.
- Aangeboren nierdysplasie lijkt met name bij jongens een oorzaak te zijn van significante nierproblematiek.

6.4.2 Evaluatie van de structuur van de urinewegen

Vragen:

1. *Wat is het percentage kinderen dat zich met een UWI presenteert en nog niet eerder gediagnosticeerde structurele afwijkingen van de urinewegen heeft?*

2. *Wat is de meest effectieve diagnostische test om bij kinderen die een UWI hebben of hebben gehad, structurele afwijkingen vast te stellen?*

Er werden diverse studies gevonden waarin werd gerapporteerd over structurele afwijkingen (Biykili, 2004; Burbige, 1984; Cascio, 2002; Drew, 1976; Ginsburg, 1982; Honkinen, 2000; McKerrow, 1984; Pylkkanen, 1981; Ring, 1988; Smellie, 1981). Het betrof in bijna alle gevallen patiëntenseries. In vijf studies bestond het beeldvormende onderzoek uit een mictiecystogram en intraveneus urogram, in één studie uit een intraveneus urogram, in één studie uit een echo, in twee studies uit een echo en/of intraveneus urogram en mictiecystogram, en in één studie uit een echo, DMSA-scan en een mictiecystogram. Structurele afwijkingen lijken vaker voor te komen bij degene die in het eerste levensjaar een UWI hebben gehad. Bij kinderen die jonger dan 3 maanden zijn wordt in 21-56% van de gevallen een afwijking gevonden; bij kinderen die ouder zijn dan 4 jaar is dit 10-13%. De vaker voorkomende afwijkingen zijn hydronefrose (1,5-10%), obstructie (1-10%) en verdubbelingsanomalieën (4-10%). De schattingen lopen overigens nogal uiteen.

Hamoui et al. (2008) onderzochten door middel van een chart review bij 100 kinderen in de leeftijd van 4 maanden tot 19 jaar die eerder een met koorts gepaard gaande UWI hebben gehad of een echo de plaats zou kunnen innemen van een DMSA-scan om abnormaliteiten die kunnen wijzen op nierschorsdefecten, op te sporen. Kinderen met een acute ontsteking werden geëxcludeerd. Zij gingen na in welke mate afwijkingen via een DMSA-scan werden gevonden bij kinderen met een *normale* echobevindingen. Bij 74% van de kinderen vonden zij VUR wat erop wijst dat het hier om een selecte groep van kinderen gaat. 18% van de kinderen met een normale echo had een abnormale DMSA-scan. Of de DMSA-bevindingen een gevolg van een UWI of van congenitale dysplasie zijn is niet duidelijk.

Jahnukainen et al. (2006) onderzocht retrospectief of met een echo significante (non-reflux) afwijkingen in de nieren en urinewegen kunnen worden gevonden en of deze bevindingen invloed hebben op de behandeling. Het percentage kinderen met een abnormale echo was 14% (N=23). Hiervan hadden er negen (5,7%) een normaal mictiecystogram.

Miron et al. (2007) evalueerden de overeenstemming tussen antenatale echo (renal ultrasonogram RUS) en post-UWI RUS bij kinderen met een eerste simpele UWI. De voorspellende waarde van normale prenatale echo en opzichte van normale of bijna normale (mild transient pelvic dilatation) post-UWI echo was: 96% (95% CI 93%-99%).

Preda et al. (2007) testten in een prospectieve studie bij 290 kinderen met een eerste UWI en in de leeftijd van 0 tot 12 maanden de hypothese dat kinderen met VUR graad III-V een abnormale DMSA-scan hebben. 52 (18%) van de 290 kinderen had vesico-ureterale reflux. Sensitiviteit en specificiteit voor het vinden van afwijkingen op een DMSA-scan om kinderen met VUR graad III of hoger te identificeren waren 96% (95% BI: 81-100) respectievelijk 53% (95% BI: 47-59). Op basis van de gevonden sensitiviteit kan een DMSA-scan gebruikt worden voor het uitsluiten van ernstige vesico-ureterale reflux. Bij een normale DMSA-scan zou kunnen worden aangenomen dat er geen sprake is van ernstige VUR wat een mictiecystogram in dit geval overbodig zou maken voor initieel onderzoek. Rachmiel et al. (2005) onderzocht retrospectief de frequentie van symptomatische UWI volgend op een mictiecystogram (MCG) bij kinderen die antibiotica profylaxe kregen voor febrile UWI. Zeven kinderen (1,7%) hadden symptomen die een UWI deden vermoeden (2 hadden kweeknegatieve pyuria, 1 had *E. Coli* UWI en 4 hadden *Pseudomonas aeruginosa* UWI). De aanwezigheid van VUR (OR=2,52; 95%BI: 2,24-2,83) en de ernst van VUR (OR=2,32; 95%BI: 2,05-2,62) werden gevonden als risicofactoren voor post-MCG UWI.

Tseng et al. (2007) onderzocht retrospectief of een normale technetium-99m-labeled DMSA-scan de behoefte aan een mictiecystogram overbodig maakt voor de evaluatie van een eerste UWI. Sensitiviteit en specificiteit van afwijkingen op een DMSA-scan om de aanwezigheid van VUR op VUCG te detecteren waren 88% (95% BI: 73-100) respectievelijk 36% (95% BI: 26-46).

Conclusies

Niveau 3	<p>Vaker voorkomende structurele afwijkingen van de urinewegen betreffen hydronefrose, obstructie en verdubbelingsanomalieën (VUR en littekens in de nieren worden in de volgende paragrafen besproken).</p> <p>Het percentage structurele afwijken varieert van 10 tot 75, waarschijnlijk afhankelijk van de karakteristieken van de kinderen. Bij kinderen in het eerste levensjaar met een UWI leken structurele afwijkingen immers vaker voor te komen.</p> <p>Voldoende kwalitatief goed bewijs over de diagnostische waarde en de klinische effectiviteit van beeldvormend onderzoek naar structurele afwijkingen van de urinewegen is nog niet voorhanden.</p> <p>B Miron, 2007; Preda, 2007</p> <p>C Biykili, 2004; Burbige, 1984; Cascio, 2002; Drew, 1976; Ginsburg, 1982; Hamoui, 2008; Honkinen, 2000; Jahnukainen, 2006; McKerrow, 1984; Pylkkanen, 1981; Rachmiel, 2005; Ring, 1988; Smellie, 1981; Tseng, 2007</p>
-----------------	---

6.4.3 Evaluatie van VUR

1. Vragen:

Wat is het percentage kinderen dat zich met een UWI presenteert en nog niet eerder gediagnosticeerde VUR heeft?

2. *Wat is bij kinderen die een UWI hebben gehad de meest effectieve test om VUR vast te stellen?*

Er werden elf studies gevonden waarin werd gerapporteerd over VUR (Chand, 2003; Honkinen, 2000; Honkinen, 1999; Howard, 2001; Jodal, 1987; McKerrow, 1984; Sargent, 1995; Tsai, 2004; Upadhyay, 2003; Zaki, 2003). Het betrof in bijna alle gevallen patiëntenseries. In acht studies bestond het beeldvormend onderzoek uit een mictiecystogram, in twee studies uit een mictiecystogram of radionucliden cystografie en in één studie uit mictiecystogram en echo. Bij 30 tot 40% van de kinderen werd VUR vastgesteld. Leeftijd noch sekse lijkt van invloed op het percentage gevonden VUR.

Er werden geen studies van goede kwaliteit gevonden waarin het klinische effect werd nagegaan van beeldvormend onderzoek naar VUR bij kinderen die een UWI hebben gehad.

In het onderstaande worden de resultaten besproken van onderzoek waarin verschillende diagnostische tests met elkaar worden vergeleken.

Echo in vergelijking met mictiecystogram

In een systematische review (Whiting et al, 2006) werden elf studies geïncludeerd waarin een mictiecystogram als referentiestandaard fungeerde. De sensitiviteit varieert van 10,5 tot 90,9%, de specificiteit van 14,6% tot 93,8%.

Contrast-echo in vergelijking met mictiecystogram

In de systematische review van Whiting et al (2006) werden veertien studies geïncludeerd waarin een mictiecystogram als referentiestandaard fungeerde. In alle geïncludeerde studies waren kinderen met en zonder een UWI opgenomen. De sensitiviteit varieerde van 56,8 tot 96,3%, de specificiteit van 80 tot 100%.

Uit een systematische review van Westwood et al. (2005) bleek dat een contrast-echo als een goed alternatief voor mictiecystogram beschouwd kan worden, met als voordeel dat er geen blootstelling aan ioniserende straling is.

Andere tests en combinatie van tests

In de systematische review van Whiting et al. (2006) werden drie studies geïncludeerd. Eén van de studies bevatte onvoldoende details om de studiekwaliteit te beoordelen. In twee studies werd

(indirecte) radionucliden cystografie of dynamische scintigrafie vergeleken met een mictiecystogram als referentiestandaard. De sensitiviteit varieerde van 20,0 tot 100%, de specificiteit van 15,0 tot 100%.

In een recente studie van Kassis et al (2008) werd nagegaan of de timing van een mictiecystogram na het optreden van een eerste UWI van invloed was op de mate van detectie van VUR. Dat lijkt niet het geval, gezien het feit dat de mate van detectie niet verschilde tussen kinderen die binnen 10 dagen, binnen 4 weken of na 4 weken een mictiecystogram ondergingen.

Conclusie

Niveau 2	<p>Van de kinderen die zich met een UWI presenteren heeft 30 tot 40% vesico-ureterale reflux.</p> <p>Voor het opsporen van een VUR zijn een mictiecystogram en een contrast-echo het meest geschikt. Over de waarde van radionucliden cystografie is onvoldoende bewijs beschikbaar.</p> <p>B Westwood, 2005; Whiting, 2006</p>
Niveau 3	<p>De mate van detectie van VUR verschilt niet tussen kinderen die een mictiecystogram ondergaan binnen 10 dagen, tussen 10 dagen en 4 weken of meer dan 4 weken na een UWI.</p> <p>C Kassis, 2008</p>

Overige overwegingen

In Nederland wordt de contrast-echo niet routinematig toegepast, mede doordat het contrastmiddel niet voorhanden is.

6.4.4 Evaluatie van littekens in de nieren

Vragen:

1. *Wat zijn bij kinderen die een UWI hebben gehad voorspellende factoren voor littekens in de nieren?*
2. *Hoe groot is het risico bij kinderen die een UWI hebben gehad, op (het ontwikkelen van) littekens in de nieren?*
3. *Wat is de meest effectieve test bij kinderen die een UWI hebben gehad om littekens in de nieren op te sporen?*

Prevalentie van littekens in de nieren

In tabel 6.2 worden de resultaten van 6 studies samengevat.

Tabel 6.2 Studieoverzicht prevalentie littekens nieren

Studie	Parenchymdefecten vastgesteld met	Resultaten
Coulthard, 1997	DMSA-scan	<p>Bij presentatie 1^e UWI</p> <ul style="list-style-type: none"> - 4,7% Britse meisjes had parenchymdefect - 4,3% Britse jongens had parenchymdefect - 0,53% van de meisjes in een Britse populatie ontwikkelt parenchymdefecten - 0,16% van de jongens in een Britse populatie ontwikkelt parenchymdefecten
Bremberg, 2001	intraveneus urogram	<ul style="list-style-type: none"> - 0,18% van de meisjes in een Zweedse populatie ontwikkelt parenchymdefecten - 0,11% van de jongens in een Zweedse populatie ontwikkelt parenchymdefecten

Claesson, 1981	?	6,4% van een Zweedse populatie ontwikkelt parenchymdefecten
Jodal, 1987	intraveneus urogram	Kinderen in Zweden met een eerste UWI zonder aantoonbare VUR ontwikkelden in 5% van de gevallen parenchymdefecten Van de kinderen met een defect van het nierparenchym had: -25% geen vesico-ureterale reflux - 5% graad I VUR - 28% graad II VUR - 42% graad III VUR
Pylkkanen, 1981	intraveneus urogram	Bij Finse kinderen met een (a-)symptomatische UWI had 5% parenchymdefecten van de nieren. Van de kinderen met een VUR had 40% een defect van het nierparenchym Alle kinderen met een defect van het nierparenchym hadden acute pyelonefritis gehad
Winberg, 1974	?	Bij Zweedse kinderen met een symptomatische UWI werd parenchymdefecten gevonden bij: - 13% van de jongens - 4,5% van de meisjes



Incidentie van nieuwe/progressieve defecten van het nierparenchym

In een Britse patiëntenserie (N=120; leeftijd: 2 weken-12 jaar) bleken bij een tweede intraveneus urogram 87 nieren van 76 kinderen een defect van het parenchym te hebben, terwijl initieel 16 kinderen een defect van het nierparenchym hadden en 58 kinderen normale nieren (Smellie et al, 1985).

In een andere Britse patiëntenserie (N=355; leeftijd 3-4 jaar) bleek 1,4% (n=5) van de kinderen tijdens een follow-up periode van 2 – 11 jaar een nieuw defect van het nierparenchym te hebben vanwege een UWI. Vier van de vijf kinderen met een nieuw defect hadden tussen het begin en het einde van de studie 3 of meer UWIs (Vernon et al, 1997).

In een screeningsprogramma in het Verenigd Koninkrijk bleken van de 16.800 meisjes (leeftijd: 4–12 jaar) 248 verborgen bacteriurie te hebben. De helft van hen kreeg antibiotica toegediend, de andere helft werd niet behandeld. Bij een MCUG (4 jaar later) bleken bij meisjes die initieel normale nieren hadden geen parenchymdefecten te zijn ontstaan. Bij meisjes die initieel defecten hadden werden nieuwe of 'diepere' defecten gevonden bij 21% van de meisjes die waren behandeld en bij 38% van de meisjes die niet waren behandeld met antibiotica (Cardiff–Oxford Bacteriuria Study Group, 1978).

In een Zweedse patiëntenserie werden 107 meisjes (leeftijd 0,1 –14,7 jaar) continu gevolgd vanaf de eerste UWI. Bij de eerste presentatie ondergingen zij een urografie, terwijl de laatste urografie plaatsvond na de puberteit. Initieel werden bij 38 patiënten defecten gezien; bij de laatste urografie waren bij 51 patiënten defecten aanwezig (Martinell et al, 2000).

In een Amerikaanse patiëntenserie (N=1426) bleek 13,5% van de patiënten met acute pyelonefritis/ infectie bovenste urinewegen defecten van het nierparenchym te hebben. 2,1% (n=30) ontwikkelde additionele /progressieve defecten (Naseer & Steinhardt, 1997).

In een Australische patiëntenserie (N=193) werd de prevalentie van defecten van het nierparenchym onderzocht bij kinderen 2 jaar na hun eerste UWI. Het betreft kinderen die zich initieel presenteren bij een spoedeisende hulpafdeling van een ziekenhuis. Op de initiële DMSA –scan, gemaakt tijdens de acute fase, was bij 50% sprake van een defect van het nierparenchym; bij een derde van hen persisteerden deze defecten na 2 jaar. Er werden geen nieuwe defecten waargenomen, ook niet bij degenen met recidiverende UWIs. Het optreden van defecten was niet geassocieerd met de aanwezigheid of ernst van vesico-ureterale reflux, recidiverende infecties of ziekenhuisopname. De prevalentie van persisterende defecten was 13,3% (95% BI: 8,3 – 19,8%) (Ditchfield et al, 2004).



In een Italiaanse patiëntenserie (N=298) werd de relatie tussen littekenvorming en vroege of vertraagde start van de antibiotische behandeling voor acute pyelonefritis onderzocht. Een

vertraging (van 1-5 dagen na optreden van koorts) in het starten van behandeling leidde niet tot een significant verhoogd risico op littekens (gedetecteerd met DMSA scan 1 jaar later) (Hewitt et al, 2008).

Conclusies

Niveau 3	<p>Bij kinderen is tijdens een 1^{ste} UWI de prevalentie van parenchymdefecten 0,11 – 50%.</p> <p>C Coulthardt, 1997; Bremberg, 2001; Naseer, 1997; Ditchfield, 2004</p> <p>Een vertraging (van 1-5 dagen na optreden van koorts) in het starten van behandeling lijkt niet tot een significant verhoogd risico op littekens (gedetecteerd met DMSA scan 1 jaar later) te leiden.</p> <p>C Hewitt, 2008</p>
-----------------	--

Vergelijking van verschillende diagnostische tests

Er werden geen studies van goede kwaliteit gevonden waarin de relatieve impact van verschillende diagnostische tests om defecten van het nierparenchym op te sporen, op patiëntrelevante uitkomsten is nagegaan. Een vergelijking van verschillende diagnostische tests heeft dan ook alleen betrekking op de diagnostische accuratesse ervan.

1) dynamische scintigrafie versus een DMSA-scan (Tc-99m-DMSA)

In de systematische review van Whiting et al. (2006) zijn twee studies opgenomen waarin dynamische scintigrafie vergeleken werd met een DMSA-scan (Tc-99m-DMSA). In beide studies is niet geheel duidelijk wanneer nu van een positief resultaat van de index- of de referentietest sprake was. De sensitiviteit varieerde van 82,4 tot 88%, de specificiteit van 88,3 tot 94,7%.

2) Echo vergeleken met DMSA voor het opsporen van parenchymdefecten

In de systematische review van Whiting et al. (2006) zijn 6 studies opgenomen. Daarnaast zijn 3 andere studies gevonden. De karakteristieken en resultaten van deze studies zijn in tabel 6.3 weergegeven.

Tabel 6.3 Studieoverzicht Whiting

Studie	Test details	Definitie van positief resultaat	Referentie standaard	Eenheid van analyse	Sensitiviteit	Specificiteit
Acute echo vergeleken met acute DMSA-scan						
MacKenzie (1994)	Echo binnen 48 uur	Iedere afwijking	DMSA binnen 28 dagen	Patiënten	52,5%	80,4%
Trave (1997)	Echo binnen 2,6 dagen	Niet vermeld	DMSA binnen 3,9 dagen na opname	Nieren	3,4%	97,3%
Wang (2005)	Echo bij opname	Aanwezigheid van parenchymdefect	DMSA binnen 1 week	Patiënten	59,0%	61,0%
	Echo bij opname + CRP	Aanwezigheid van parenchymdefect	DMSA binnen 1 week	Patiënten	52,0%	81,0%
Acute echo vergeleken met late DMSA-scan						
Barry (1998)	Echo binnen 1-3 maanden	Aanwezigheid van parenchymdefect	DMSA na 3 maanden	Nieren	86,0%	97,7%
Late echo vergeleken met acute DMSA-scan						
Moorthy (2004)	Echo na 3 maanden	Aanwezigheid van diffuus	DMSA; acute veranderingen	Nieren	47,0%	92,0%

parenchymdefect						
Late echo vergeleken met late DMSA-scan						
Moorthy (2004)	Echo na 3 maanden	Aanwezigheid van focaal parenchymdefect	DMSA na 3 maanden	Nieren	5,0%	98,3%
Temiz (2006)	Echo tijdens follow-up	Aanwezigheid van parenchymdefect	DMSA tijdens follow-up	Nieren	69,0%	100,0%
Echo vergeleken met DMSA (timing onbekend)						
LeQuesne (1986)	Echo	Aanwezigheid van parenchymdefect of tekenen van vesico-ureterale reflux	DMSA	Nieren	81,5%	87,2%
Mucci (1994)	Echo	Niet vermeld	DMSA	Patiënten	22,7%	99,4%
Scherz (1994)	Echo	Aanwezigheid van parenchymdefect	DMSA na 3 maanden	Patiënten (asymptotisch)	100,0%	95,7%
				Patiënten (symptomatisch)	60,0%	78,6%
				Patiënten (alle)	66,7%	84,6%

Uit deze tabel gepresenteerde informatie over sensitiviteit en specificiteit blijkt met name de sensitiviteit sterk te variëren. Slechts in drie gevallen is de sensitiviteit meer dan 80%. De specificiteit biedt een gunstiger aanblik: slechts in twee gevallen is de specificiteit minder dan 80%.

3) MRI vergeleken met DMSA voor het opsporen van parenchymdefecten

In de literatuur werden een systematische review (Chan 1999, opgenomen in Whiting et al, 2006) en twee oorspronkelijke studies (Kavanagh, 2005; Kovanlikaya, 2004) gevonden. De aantallen kinderen in de twee laatstgenoemde studies waren klein, 37 respectievelijk 20; de sekseverhouding (meisjes:jongens) was 1 in de eerste en 3 in de tweede studie; leeftijd varieerde van 4 maanden tot 14 jaar. De resultaten van deze studies zijn samengevat in tabel 6.4. De sensitiviteit varieerde van 77 tot 94% en de specificiteit van 81 tot 89%.

Tabel 6.4 Accuratesse MRI

Studie	Test details	Definitie van positief resultaat	Referentie standaard	Eenheid van analyse	Sensitiviteit	Specificiteit
Chan (1999)	MRI met gadolinium	Aanwezigheid van nierparenchymdefect	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA)	Nieren	93,8%	81,3%
Kavanagh 2005	MRI	Aanwezigheid van nierparenchymdefect	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA)	Nieren	77,0%	87,0%
Kovanlikaya 2004	MRI	Aanwezigheid van nierparenchymdefect	Scintigrafie (Tc-99m-DMSA)	Patiënten	91,0%	89,0%

4) Intraveneus urogram vergeleken met DMSA voor het opsporen van parenchymdefecten

In de systematische review van Whiting et al. (2006) werden vier relevante studies opgenomen, maar in slechts één ervan werd een geëigend spectrum van patiënten bestudeerd. Er werd een sensitiviteit van 22% en een specificiteit van 98% gerapporteerd.

5) Acute DMSA-scan vergeleken met een follow-up DMSA-scan voor het opsporen van parenchymdefecten

Er werden twee studies gevonden, één in de systematische review van Whiting et al (2006) en één via de literatuursearch. In de studie (N=314) uit de systematische review was het tijdsverschil tussen de acute scan en de acute episode gemiddelde 3,9 dagen, terwijl het tijdsverschil tussen de acute episode en de follow-up scan iets meer dan één jaar bedroeg. De sensitiviteit was 55% en de

specificiteit 82%. In de andere studie (Hitzel et al, 2004) waarin 85 nieren (40 meisjes en 3 jongens, waarvan 1 kind met slechts 1 nier, in de leeftijd van 11 maanden tot bijna 16 jaar) werden geëvalueerd, werden een sensitiviteit van 85% en een specificiteit van 78% gerapporteerd, bij een afkapwaarde van 0,45 en een drempelwaarde van 70% voor intensiteit en ernst.

Conclusies

Niveau 2	Een DMSA-scan blijft de gouden standaard om defecten van het nierparenchym op te sporen aangezien met andere tests, inclusief MRI, niet meer parenchymdefecten kunnen worden opgespoord. B referenties in tabel 6.3 en 6.4
Niveau 4	Er is onvoldoende informatie over de relatieve impact van diagnostische tests om defecten van het nierparenchym op te sporen, op patiënt relevante uitkomsten. D mening van de werkgroep

Overige overwegingen

Gebleken is dat de volgende beeldvormende tests het meest nauwkeurig zijn:

- echo: om de structuur van de urinewegen te onderzoeken
- mictiecystogram: om VUR op te sporen
- DMSA-scan: om defecten van het nierparenchym op te sporen

Het wijdverbreide gebruik van beeldvormende technieken na een UWI heeft niet geleid tot een meetbare reductie van nierfalen, zo wijzen internationale registraties uit (Craig et al, 2000). De langetermijnbetekenis van defecten van het nierparenchym is nog onvoldoende opgehelderd.

De werkgroep meent dat routinematig uitvoeren van beeldvormend onderzoek na een eerste ongecompliceerde UWI niet aan de orde is. Er is immers geen bewijs dat het klinisch nut heeft. De beste strategie om morbiditeit ten gevolge van een UWI bij kinderen te verminderen en verworven defecten van het nierparenchym te voorkomen, lijkt een toegenomen alertheid van ouders/verzorgers en alle betrokken hulpverleners op de mogelijkheid van een UWI bij vooral de diverse specifieke symptomen van een mogelijke UWI bij de (zeer) jonge kinderen.

Volgens de werkgroep is het niet noodzakelijk routinematig beeldvormend onderzoek te doen naar VUR, hierbij rekening houdend met het feit dat de meeste beeldvormende tests voor het opsporen van VUR invasief zijn, infecties kunnen veroorzaken en van ioniserende straling gebruik maken. Wel is er een speciale groep van kinderen, namelijk degenen met recidiverende acute pyelonefritis, voor wie er enig bewijs is dat beeldvormend onderzoek het beleid kan beïnvloeden. Door dan in eerste instantie een DMSA-scan te verrichten, kan er onderscheid gemaakt worden tussen de kinderen met en zonder renale parenchymdefecten. Hooggradige reflux welke behandeling kan behoeven, gaat vrijwel altijd gepaard met renale parenchymdefecten. In tweede instantie kan dan alleen bij de kinderen met afwijkingen op de DMSA-scan een mictiecystogram worden overwogen. Een renogram gevolgd door een indirect mictiecystogram zou een redelijk alternatief kunnen zijn.

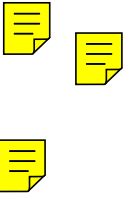


De indicatiestelling voor *vroeg* beeldvormend onderzoek tijdens een UWI is in het algemeen:

- na een antibiotische behandeling treedt geen verbetering op, wat mogelijk wordt veroorzaakt door een verwijding van de nierbekkens en ureters
- de aanwezigheid van buikmassa, slechte urine flow, sepsis of verhoogde kreatinine kan wijzen op obstructie; een echo is dan gewenst
- tests om de infectie te lokaliseren in de zeldzame situaties dat dit klinisch relevant is

De indeling van de aanbevelingen naar leeftijdsgroepen, degenen met atypische UWI of met recidiverende UWIs berust op het volgende:

- kinderen die zich presenteren met een UWI in de eerste levensmaanden hebben een grotere kans dat er sprake van obstructie is en van majeure structurele afwijkingen
- defecten van het nierparenchym zijn geassocieerd met recidiverende acute pyelonefritis / infectie bovenste urinewegen
- kinderen met een atypische UWI hebben een grotere kans op majeure structurele afwijkingen en defecten van het nierparenchym.



In geval er sprake is van een sterke familiale belasting (nierfalen, VUR, recidiverende infecties) kan beeldvormend onderzoek worden overwogen.

Wat betreft de timing van een DMSA-scan om langetermijnnierschade aan te tonen, daarover zijn geen goede studies beschikbaar. De werkgroep acht een periode van 6 maanden na de acute episode adequaat. Eerder een DMSA-scan verrichten geeft de mogelijkheid dat klinisch irrelevante defecten worden gevonden. Later een DMSA-scan verrichten, geeft de mogelijkheid dat de relatie tussen de acute episode en de DMSA-bevindingen is verbroken.

Aanbevelingen

Bij kinderen met een atypische UWI dient tijdens de acute infectie een echo van de urinewegen plaats te vinden om structurele afwijkingen van de urinewegen op te sporen zoals obstructie, conform de aanbevelingen in tabellen 6.5 en 6.6.

Kinderen jonger dan 6 maanden met een eerste UWI: als de infectie reageert op de behandeling dient binnen 6 weken een echo plaats te vinden, conform de aanbevelingen in tabel 6.5.

Kinderen van 6 maanden en ouder met een eerste UWI: als de infectie reageert op de behandeling wordt een echo *niet* aanbevolen, *tenzij* het kind een atypische UWI heeft (zie tabel 6.6).

Kinderen met recidiverende UWIs dienen ook een echo te krijgen, bij voorkeur ten tijde van de recidief infectie, doch uiterlijk binnen 6 weken na de laatste UWI.

Een DMSA-scan 6 maanden na de acute infectie om defecten van het nierparenchym op te sporen, dient plaats te vinden conform de aanbevelingen in tabellen 6.5 en 6.6.

Als het kind opnieuw een UWI krijgt terwijl het wacht op een DMSA-scan, dan dient de timing van de scan opnieuw beoordeeld te worden. Overwogen kan worden om deze eerder te doen.

Routinematig beeldvormend onderzoek verrichten om een VUR te identificeren, wordt niet aanbevolen bij kinderen, uitzonderlijke omstandigheden daar gelaten (zie tabellen 6.5 en 6.6).

Wanneer een mictiecystogram wordt verricht, dient antibiotische profylaxe oraal te worden gegeven gedurende 1 dag, aansluitend aan het onderzoek.

Bij kinderen die een UWI hebben gehad, dient beeldvormend onderzoek plaats te vinden, conform de aanbevelingen in tabellen 6.5 en 6.6.

Tabel 6.5 Aanbevolen schema voor beeldvormend onderzoek bij kinderen jonger dan 6 maanden

Test	Reageert goed op	Atypische UWI	Recidiverende UWI
------	------------------	---------------	-------------------

behandeling binnen 48 uur			
Echo tijdens de acute infectie	Nee	Ja**	Ja
Echo binnen 6 weken	Ja*	Nee	Nee
DMSA 6 maanden na de acute infectie	Ja	Ja	Ja
mictiecystogram	Nee***	Nee***	Nee***

* Indien abnormaal, overweeg vervroegen van DMSA scan;

** als een kind met een andere bacterie dan *E. coli* is geïnfecteerd en goed reageert op antibiotica en geen andere kenmerken van een atypische infectie heeft, kan om een echo binnen 6 weken worden verzocht. Alleen MCG indien DMSA scan parenchymdefecten vertoond.

*** Een mictiecystogram kan worden overwogen als de volgende kenmerken aanwezig zijn: verwijding op de echo, slechte urine flow, infectie met andere bacterie dan *E. coli*, familiegeschiedenis van vesico-ureterale reflux.



Tabel 6.6. Aanbevolen schema voor beeldvormend onderzoek bij kinderen van 6 maanden en ouder

Test	Reageert goed op behandeling binnen 48 uur	Atypische UWI	Recidiverende UWI
Echo tijdens de acute infectie	Nee	Ja*	Nee
Echo binnen 6 weken	Nee	Nee	Ja
DMSA 6 maanden na de acute infectie	Nee	Ja	Ja
Mictiecystogram	Nee	Nee**	Nee**

* als een kind met een andere bacterie dan *E. coli* is geïnfecteerd en goed reageert op antibiotica en geen andere kenmerken van een atypische infectie heeft, kan om een echo binnen 6 weken worden verzocht.

** Een mictiecystogram kan worden overwogen als de volgende kenmerken aanwezig zijn: verwijding op de echo, slechte urine flow, infectie met andere bacterie dan *E. coli*, familiegeschiedenis van vesico-ureterale reflux.



6.5 Chirurgische interventies voor VUR

Vraag: wat zijn de voor- en nadelen van chirurgische behandeling in vergelijking met conservatieve behandeling?

In de systematische review van Michael et al. (2007) zijn zeven studies, waarbij in de regel geen blinding van de onderzoekers werd toegepast, opgenomen waarin de effectiviteit van chirurgie (ureter-reïmplantatie) werd vergeleken met de effectiviteit van antibiotische profylaxe gedurende 1-24 maanden. Uitkomstmaten waren een recidiverende UWI of afwijkingen van het nierparenchym. De frequentie van recidiverende UWIs varieerde van 0 tot 42% in de groep die alleen antibiotica kreeg, en van 20 tot 22% in de chirurgiegroep. In een tijdsbestek van 2 jaar werd het risico op een UWI in de chirurgiegroep ten opzichte van de profylaxegroep niet minder getuige een relatief risico (RR) van 1,07 (95% BI: 0,55 – 2,09). In een tijdsbestek van 5 jaar was er evenmin sprake van een vermindering (RR=0,99; 95% BI: 0,79 – 1,26). Het risico op een met koorts gepaard gaande UWI, zoals gerapporteerd in de International Reflux Study, was in de chirurgiegroep significant minder dan in de profylaxegroep (RR=0,43; 95% BI: 0,27 – 0,70). Anderzijds verschilde de incidentie van een symptomatische UWI (alleen gerapporteerd in de Europese studies van de Internationale Reflux Study) niet tussen beide groepen (RR=0,95; 95% BI: 0,67 – 1,35).

In de Europese studies van de International Reflux Study werd het risico op een afwijking van het nierparenchym na 5 jaar, vastgesteld met behulp van een DMSA-scan, nagegaan. Er werd geen verschil gevonden tussen beide groepen (RR=0,97; 95% BI: 0,58 – 1,62). Voor zover werd gekeken naar littekens in het nierparenchym met behulp van een intraveneus pyelogram werden noch na 5 noch na 10 jaar verschillen tussen beide groepen vastgesteld (RR=1,28; 95% BI: 0,84 – 1,94 respectievelijk RR=0,90; 95% BI: 0,46 – 1,75).

Uit een meta-analyse van 5 studies (N=668) bleek dat er geen significant verschil was tussen conservatieve en chirurgische behandeling wat betreft niergroei, littekens en recidiverende UWIs. Chirurgische behandeling was significant beter in de resolutie van VUR (Venhola, 2006).

Conclusie

Niveau 2	<p>Chirurgische behandeling van een VUR biedt ten opzichte van antibiotische profylaxe waarschijnlijk geen voordelen met het oog op preventie van recidiverende UWIs en het ontwikkelen van defecten van het nierparenchym.</p> <p>A2/B Venhola, 2006 (meta-analyse) B Michael, 2007 (systematische review)</p>
-----------------	---



Aanbeveling

Chirurgische behandeling van een VUR wordt niet routinematig aanbevolen.

6.6 Follow-up

Vragen:

1. *Wat zijn de indicaties voor follow-up?*
2. *Welke follow-up onderzoeken zijn vereist bij kinderen met nierschade?*

Inleiding

Er is in de literatuur geen directe evidentie gevonden die bepaalde follow-up strategieën zou kunnen ondersteunen. Het doel van de follow-up is het voorkomen van (verdere) nierschade door het tijdig onderkennen en behandelen van de gevolgen van de nierschade.

Zoals eerder beschreven, zijn er aanwijzingen dat er voor de lange termijn diverse mogelijke risico's zijn, zoals recidiverende UWIs, progressieve nierschade, afname glomerulaire klaring en ontwikkeling hypertensie. De werkelijke incidentie van deze secundaire schade is nog onvoldoende onderzocht. De follow-up bij kinderen met een VUR valt buiten het bestek van deze richtlijn.

Aanbevelingen

Korte termijn follow-up na starten van de UWI behandeling omhelst de volgende zaken:

1. Is er een adequate inname van de medicatie?
2. Is het betreffende kind in staat om gerelateerd aan de leeftijd een adequate vochtinname tot zich te nemen?
3. Knapt het kind goed op binnen 48 uur?

Ouders/verzorgers en patiënten ouder dan 12 jaar hebben hierin een cruciale rol. Het advies van de werkgroep is om aan alle ouders/verzorgers en patiënten ouder dan 12 jaar die thuis met orale antibiotica worden behandeld, zowel mondeling als schriftelijk bij het starten van de behandeling te informeren over de noodzakelijkheid van bovengenoemde punten. Als aan één van deze 3 punten niet kan worden voldaan, dient door hen contact te worden opgenomen met de behandeld arts of diens waarnemer.

Lange termijn follow-up na afronden aanvullend beeldvormend onderzoek in de 2^{de} lijn:

- DMSA afwijkingen unilateraal: jaarlijkse follow-up op ontwikkeling hypertensie en proteïnurie
- DMSA afwijkingen bilateraal: jaarlijkse follow-up op ontwikkelen hypertensie, proteïnurie, evaluatie lengte en gewicht en glomerulaire klaring middels een kreatininebepaling

Wanneer verwijzen vanuit de 1^{ste} naar de 2^{de} lijn:

1. Atypische UWI
2. Recidiverende UWI
3. Alle kinderen onder de 6 maanden, voor behandeling en voor aanvullend beeldvormend onderzoek
4. Afwijkingen aan de urinewegen en/of chronische nierziekte



Bij kinderen zonder symptomen na het optreden van een UWI hoeft de urine niet routinematig opnieuw te worden getest op aanwezigheid van een infectie.

Asymptomatische bacteriurie is geen indicatie voor follow-up.

6.7 Informatie en advies voor kinderen en ouders/verzorgers

Vraag: welke adviezen moeten aan kinderen en ouders/verzorgers worden gegeven wanneer zij een UWI hebben gehad?

Urinerweginfectie (UWI) is een veelvoorkomende bacteriële infectie en leidt vaak tot ziekte bij kleine kinderen. UWI wordt weleens gezien als een onbelangrijke aandoening. Maar een jong kind kan heel erg ziek worden van een UWI met soms serieuze gevolgen. Ook minder ernstige infecties kunnen leiden tot zorgen. Het is belangrijk dat ouders en verzorgers in het algemeen goed op de hoogte zijn van de signalen en symptomen van UWI bij jonge kinderen, zodat ze tijdig medische hulp kunnen zoeken.

Aanbevelingen

Professionals in de gezondheidszorg dienen ervoor te zorgen dat ouders of verzorgers van kinderen met een vermoeden van een UWI de juiste informatie ontvangen over de noodzaak van behandeling en het belang van het volledig afmaken van een behandelingskuur. Ook dienen ze advies te krijgen over preventiemogelijkheden en mogelijk langetermijnmanagement. Professionals in de gezondheidszorg horen ouders of verzorgers te informeren over de mogelijkheid van terugkerende UWI en uit te leggen dat het belangrijk is om tijdig medische hulp te zoeken als men een terugkerende UWI vermoedt.

Professionals in de gezondheidszorg behoren kinderen en/of ouders of verzorgers het juiste advies en de juiste informatie te geven over:

- tijdige herkenning van symptomen
- urineverzameling, opslag en urinetesten
- geschikte behandelingsmogelijkheden
- preventie
- aard van en reden voor urinerwegonderzoek
- prognose
- redenen voor en organisatie van langetermijnmanagement als dit vereist is

6.8 Referenties

- Bakker E, Van Gool J, Van Sprundel M, *et al.* Risk factors for recurrent urinary tract infection in 4,332 Belgian schoolchildren aged between 10 and 14 years. *European Journal of Pediatrics* 2004;163(4-5):234-8.
- Biyikli NK, Alpay H, Ozek E, *et al.* Neonatal urinary tract infections: analysis of the patients and recurrences. *Pediatrics International* 2004;46(1):21-5.
- Bratslavsky G, Feustel PJ, Aslan AR, *et al.* Recurrence risk in infants with urinary tract infections and a negative radiographic evaluation. *Journal of Urology* 2004;172(4 Pt 2):1610-13.
- Bremberg SG and Edstrom S. Outcome assessment of routine medical practice in handling child urinary tract infections: estimation of renal scar incidence. *Ambulatory Child Health* 2001;7(3/4):149-55.
- Burbige KA, Retik AB and Colodny AH. Urinary tract infection in boys. *Journal of Urology* 1984;132(3):541-2.
- Cardiff-Oxford Bacteriuria Study Group. Sequelae of covert bacteriuria in schoolgirls. A four-year follow-up study. *Lancet* 1978;1(8070):889-93.

- Cascio S, Chertin B, Yoneda A, *et al.* Acute renal damage in infants after first urinary tract infection. *Pediatric Nephrology* 2002;17(7):503–5.
- Chand DH, Rhoades T, Poe SA, *et al.* Incidence and severity of vesicoureteral reflux in children related to age, gender, race and diagnosis. *Journal of Urology* 2003;170(4 Pt 2):1548–50.
- Claesson I, Jacobsson B, Jodal U, *et al.* Compensatory kidney growth in children with urinary tract infection and unilateral renal scarring: an epidemiologic study. *Kidney International* 1981;20(6):759–64.
- Costers *et al.* Antibiotic prophylaxis for children with primary vesicoureteral reflux: Where do we stand today? *Adv Urol.* 2008;217805
- Coulthard MG, Lambert HJ and Keir MJ. Occurrence of renal scars in children after their first referral for urinary tract infection. *British Medical Journal* 1997;315(7113):918–19.
- Craig JC, Simpson JM, Williams GJ, Lowe A, Reynolds GJ, McTaggart SJ, *et al.* Antibiotic prophylaxis and recurrent urinary tract infection in children. *N Engl J Med.* 2009;361:1748–59.
- Craig C. Urinary tract infection: new perspectives on a common disease. *Curr Opin Infect Dis* 2001;14:309–13.
- Drew JH and Acton CM. Radiological findings in newborn infants with urinary infection. *Archives of Disease in Childhood.* 1976;51(8):628–30.
- Ditchfield MR, Grimwood K, Cook DJ, *et al.* Persistent renal cortical scintigram defects in children 2 years after urinary tract infection. *Pediatric Radiology* 2004;34(6):465–71.
- Ece A, Tekes S, Gurkan F, *et al.* Polymorphisms of the angiotensin converting enzyme and angiotensin II type 1 receptor genes and renal scarring in non-uropathic children with recurrent urinary tract infection. *Nephrology* 2005;10(4):377–81.
- Ginsburg CM and McCracken GH Jr. Urinary tract infections in young infants. *Pediatrics* 1982;69(4):409–12.
- Hamoui N, Hagerty JA, Maizels M, Yerkes EB, Chaviano A, Shore R, Kaplan WE, Cheng EY. Ultrasound fails to delineate significant renal pathology in children with urinary tract infections: a case for dimercapto-succinic acid scintigraphy. *J Urol.* 2008 Oct;180(4 Suppl):1639–42
- Hewitt IK, Zucchetta P and Rigon L. Early treatment of acute pyelonephritis in children fails to reduce renal scarring: data from the Italian Renal Infection Study Trials. *Pediatrics* 2008;122(3):486–90.
- Hitzel A, Liard A, Dacher JN, *et al.* Quantitative analysis of 99mTc-DMSA during acute pyelonephritis for prediction of long-term renal scarring. *Journal of Nuclear Medicine* 2004;45(2):285–9.
- Honkinen O, Jahnukainen T, Mertsola J, *et al.* Bacteremic urinary tract infection in children. *Pediatric Infectious Disease Journal* 2000;19(7):630–4.
- Honkinen O, Lehtonen OP, Ruuskanen O, *et al.* Cohort study of bacterial species causing urinary tract infection and urinary tract abnormalities in children. *British Medical Journal* 1999;318(7186):770–1.
- Howard RG, Roebuck DJ, Yeung PA, *et al.* Vesicoureteric reflux and renal scarring in Chinese children. *British Journal of Radiology* 2001;74(880):331–4.
- Jahnukainen T, Honkinen O and Ruuskanen O. Ultrasonography after the first febrile urinary tract infection in children. *European Journal of Pediatrics* 2006;165(8):556–9.
- Jodal U. The natural history of bacteriuria in childhood. *Infectious Disease Clinics of North America* 1987;1(4):713–29.
- Kassisi I, Kovalski Y, Magen D, Berkowitz D, Zelikovic I. Early performance of voiding cystourethrogram after urinary tract infection in children. *Isr Med Assoc J.* 2008; 10(6):453–6.
- Kavanagh EC, Ryan S, Awan A, *et al.* Can MRI replace DMSA in the detection of renal parenchymal defects in children with urinary tract infections? *Pediatric Radiology* 2005;35(3):275–81.
- Kovanlikaya A, Okkay N, Cakmakci H, *et al.* Comparison of MRI and renal cortical scintigraphy findings in childhood acute pyelonephritis: preliminary experience. *European Journal of Radiology* 2004;49(1):76–80.
- Lahdes-Vasama T, Niskanen K and Rönholm K. Outcome of kidneys in patients treated for vesicoureteral reflux (VUR) during childhood. *Nephrology Dialysis Transplantation* 2006;21(9):2491–7.
- Martinell J, Hansson S, Claesson I, *et al.* Detection of urographic scars in girls with pyelonephritis followed for 13–38 years. *Pediatric Nephrology* 2000;14(10):1006–10.
- McKerrow W, vidson-Lamb N and Jones PF. Urinary tract infection in children. *British Medical Journal* 1984;289(6440):299–303.
- Messi G, Peratoner L, Paduano L, *et al.* Epidemiology of urinary tract infections and vesico-ureteral reflux in children. *Helvetica Paediatrica Acta* 1988;43:389–96.

- Michael M, Hodson EM, Craig JC, Martin S, Moyer VA. Short versus standard duration oral antibiotic therapy for acute urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2003, Issue 1. Art. No.: CD003966. DOI: 10.1002/14651858.CD003966 (update in 2007).
- Miron D, Daas A, Sakran W, *et al.* Is omitting post urinary-tract-infection renal ultrasound safe after normal antenatal ultrasound? An observational study. *Archives of Disease in Childhood* 2007;92(6):502-4.
- Montini *et al.* after first febrile urinary tract infection in children? A multicenter, randomized, controlled, noninferiority trial. *Pediatrics*. 2008;122(5):1064-71.
- Moorthy I, Easty M, McHugh K, *et al.* The presence of vesicoureteric reflux does not identify a population at risk for renal scarring following a first urinary tract infection. *Archives of Disease in Childhood* 2005;90(7):733-6.
- Moorthy I, Wheat D and Gordon I. Ultrasonography in the evaluation of renal scarring using DMSA scan as the gold standard. *Pediatric Nephrology* 2004;19(2):153-6.
- Naseer SR and Steinhardt GF. New renal scars in children with urinary tract infections, vesicoureteral reflux and voiding dysfunction: a prospective evaluation. *Journal of Urology* 1997;158(2):566-8.
- Orellana P, Baquedano P, Rangarajan V, *et al.* Relationship between acute pyelonephritis, renal scarring, and vesicoureteral reflux. Results of a coordinated research project. *Pediatric Nephrology* 2004;19(10):1122-6.
- Panaretto KS, Craig JC, Knight JF, *et al.* Risk factors for recurrent urinary tract infection in preschool children. *Journal of Paediatrics and Child Health* 1999;35(5):454-9.
- Preda I, Jodal U, Sixt R, Stokland E, Hansson S. Normal dimercaptosuccinic acid scintigraphy makes voiding cystourethrography unnecessary after urinary tract infection. *J Pediatr*. 2007 Dec;151(6):581-4
- Pylkkanen J, Vilska J and Koskimies O. The value of level diagnosis of childhood urinary tract infection in predicting renal injury. *Acta Paediatrica Scandinavica* 1981;70(6):879-83.
- Rachmiel M, Aladjem M, Starinsky R, *et al.* Symptomatic urinary tract infections following voiding cystourethrography. *Pediatric Nephrology* 2005;20(10):1449-52.
- Ring E and Zobel G. Urinary infection and malformations of urinary tract in infancy. *Archives of Disease in Childhood*. 1988;63(7):818-20.
- Sargent MA and Stringer DA. Voiding cystourethrography in children with urinary tract infection: the frequency of vesicoureteric reflux is independent of the specialty of the physician requesting the study. *American Journal of Roentgenology* 1995;164(5):1237-41.
- Shaikh N, Hoberman A, Wise B, *et al.* Dysfunctional elimination syndrome: is it related to urinary tract infection or vesicoureteral reflux diagnosed early in life? *Pediatrics* 2003;112(5):1134-7.
- Shim YH, Lee JW and Lee SJ. The risk factors of recurrent urinary tract infection in infants with normal urinary systems. *Pediatric Nephrology* 2009;24:309-312.
- Smellie JM, Ransley PG, Normand IC, *et al.* Development of new renal scars: a collaborative study. *British Medical Journal* 1985;290(6486):1957-60.
- Smellie JM, Normand IC and Katz G. Children with urinary infection: a comparison of those with and those without vesicoureteric reflux. *Kidney International* 1981;20(6):717-22.
- Stauffer CM, van der Weg B, Donadini R, *et al.* Family history and behavioral abnormalities in girls with recurrent urinary tract infections: a controlled study. *Journal of Urology* 2004;171(4):1663-5.
- Temiz Y, Tarcan T, Onol FF, *et al.* The Efficacy of Tc99m dimercaptosuccinic acid (Tc-DMSA) scintigraphy and ultrasonography in detecting renal scars in children with primary vesicoureteral reflux (VUR). *International Urology and Nephrology* 2006;38(1):149-52.
- Tsai YC, Hsu CY, Lin GJ, *et al.* Vesicoureteral reflux in hospitalized children with urinary tract infection: The clinical value of pelvic ectasia on renal ultrasound, inflammatory responses and demographic data. *Chang Gung Medical Journal* 2004;27(6):436-42.
- Tseng MH, Lin WJ, Lo WT, *et al.* Does a normal DMSA obviate the performance of voiding cystourethrography in evaluation of young children after their first urinary tract infection? *Journal of Pediatrics* 2007;150(1):96-9.
- Upadhyay J, Bolduc S, Bagli DJ, *et al.* Use of the dysfunctional voiding symptom score to predict resolution of vesicoureteral reflux in children with voiding dysfunction. *Journal of Urology* 2003;169(5):1842-6.
- Venhola M, Huttunen NP and Uhari M. Meta-analysis of vesicoureteral reflux and urinary tract infection in children. *Scand J Urol Nephrol* 2006;40(2):98-102.
- Vernon SJ, Coulthard MG, Lambert HJ, *et al.* New renal scarring in children who at age 3 and 4 years had had normal scans with dimercaptosuccinic acid: follow up study. *British Medical Journal* 1997;315(7113):905-8.

- Westwood ME, Whiting PF, Cooper J, *et al.* Further investigation of confirmed urinary tract infection (UTI) in children under five years: a systematic review. *BMC Pediatrics* 2005;5(1):2.
- Whiting P, Westwood M, Bojke L, *et al.* Clinical and cost-effectiveness of tests for the diagnosis and evaluation of urinary tract infection (UTI) in children: a systematic review and economic model. *Health Technology Assessment* 2006;10:(36).
- Williams GJ, Wei L, Lee A, *et al.* Long-term antibiotics for preventing recurrent urinary tract infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2006;3:CD001534.
- Winberg J, Andersen HJ, Bergstrom T, *et al.* Epidemiology of symptomatic urinary tract infection in childhood. *Acta Paediatrica Scandinavica – Supplement* 1974;252:1–20.
- Zaki M, Mutari GA, Badawi M, *et al.* Vesicoureteric reflux in Kuwaiti children with first febrile urinary tract infection. *Pediatric Nephrology* 2003;18(9):898–901.

Bijlage 1 Uitgangsvragen

1. Wat is de definitie van een urineweginfectie?
2. Wat is de epidemiologie van urineweginfecties in Nederland?
3. Wat is het risico op (het ontwikkelen van) littekens in de nieren bij kinderen die een urineweginfectie hebben?
4. Welk percentage van de kinderen die zich met een urineweginfectie presenteren heeft niet-geïdiagnosticeerde anatomische afwijkingen van de nieren?
5. Wat is het risico op niergerelateerde morbiditeit bij kinderen littekens in de nieren hebben of ontwikkelen?
6. Wat zijn de factoren die predisponeren tot een urineweginfectie?
7. Welke symptomen en signalen kunnen aanleiding zijn voor het vermoeden van een UWI?
8. Welke methode van urine verzamelen is het meest effectief?
9. Hoe moet een urinemonster getransporteerd worden om de betrouwbaarheid ervan te verzekeren?
10. Welke urinetest is de meest accurate diagnostische test bij kinderen bij wie het vermoeden van een urineweginfectie bestaat?
11. Wat is de meest effectieve diagnostische test bij kinderen bij wie het vermoeden van een urineweginfectie bestaat?
12. Wat is de meest effectieve behandeling met antibiotica?
13. Is er bij kinderen bij wie een urineweginfectie wordt vermoed verschil in effectiviteit tussen oraal versus intraveneus toegediende antibiotica?
14. Wat is bij kinderen met een urineweginfectie de meest effectieve symptomatische behandeling naast antibiotica?
15. Hoe effectief is het gebruik van antibiotische profylaxe bij kinderen die een urineweginfectie hebben gehad? Hoe moeten kinderen met recidiverende urineweginfectie worden behandeld?
16. Wat zijn de indicaties om bij kinderen met profylaxe van antibiotica te veranderen? Zijn er andere zinvolle strategieën dan het geven van antibiotica om recidiveren van een urineweginfectie te voorkomen?
17. Wat is de meest effectieve test om de lokalisatie van een urineweginfectie vast te stellen?
18. Wat is de meest effectieve diagnostische test om bij kinderen die een urineweginfectie hebben of hebben gehad, structurele afwijkingen vast te stellen?
19. Wat is bij kinderen die een urineweginfectie hebben gehad de meest effectieve test om VUR vast te stellen?
20. Wat zijn bij kinderen die een urineweginfectie hebben gehad voorspellende factoren voor littekens in de nieren?
21. Wat is de meest effectieve test bij kinderen die een urineweginfectie hebben gehad om littekens in de nieren op te sporen?
22. Welke andere strategieën dan antibiotica voorschrijven kunnen recidiverende urineweginfecties helpen voorkomen?
23. Wat zijn de indicaties voor follow-up?
24. Hoe moeten kinderen met recidiverende urineweginfecties worden behandeld?
25. Welke follow-up onderzoeken zijn vereist bij kinderen met nierschade?
26. Wat zijn de voor- en nadelen van chirurgische behandeling in vergelijking met conservatieve behandeling?
27. Welke adviezen moeten aan kinderen en ouders/verzorgers worden gegeven wanneer zij een urineweginfectie hebben gehad?

